

Instituto Politécnico de Coimbra

Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra

A Importância de Estudos Dinâmicos em PET/CT para Avaliação de Doenças Oncológicas

Andreia Cristina Salgado Rodrigues

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

2015

Instituto Politécnico de Coimbra

Escola Superior de Tecnologia da Saúde Coimbra

Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde

Projeto/Estágio/Dissertação

A Importância de Estudos Dinâmicos em PET/CT para Avaliação de Doenças Oncológicas

Andreia Cristina Salgado Rodrigues

Orientador Científico (Fundação Champalimaud):

Professor Doutor Durval Costa

Orientador Académico (EstesCoimbra):

Professor Doutor Francisco Alves

Coimbra, Abril, 2015

Ao longo deste trabalho, inspirei-me em algumas frases célebres de um grande Cientista que marcou a história da Física e da Matemática, no século passado. Frases, essas, que me acompanharam, entusiasmaram e, deram-me força nos momentos mais difíceis desta Investigação. Acima de tudo, frases que me incentivaram a trabalhar, a saber mais e, a não desistir do objetivo pretendido.

Passo a citar algumas delas:

- ***“Há uma força motriz mais poderosa que o vapor, a eletricidade e a energia atômica: a vontade.”Albert Einstein***

- ***“O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário.”Albert Einstein***

- ***“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade.”Albert Einstein***

- ***“Não se deve ir atrás de objetivos fáceis. É preciso ir buscar o que só pode ser alcançado por meio de esforços maiores.”Albert Einstein***

Dedico esta dissertação

Ao meu **avô João Salgado**
Um herói, guerreiro, lutador e um
grande amigo e companheiro.
Sem dúvida, um exemplo a seguir e,
que estará sempre comigo.

Agradecimentos

Ao **Professor Doutor Durval Costa**, orientador da Dissertação e, Diretor do Serviço de Medicina Nuclear–Radiofarmacologia do “Champalimaud Centre for the UnKnown” da Fundação Champalimaud e, a quem devo todo o mérito deste trabalho. Obrigado pelas suas ideias, disponibilidade e sempre boa disposição desde o primeiro dia em que abriu as portas do seu Serviço e, me permitiu realizar esta Investigação. A sua ambição e entusiasmo, cativaram-me e incentivaram desde sempre. Muito obrigado por todos os conhecimentos transmitidos.

Ao **Professor Doutor Francisco Alves**, Orientador Académico desta Dissertação e Coordenador do Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, que no primeiro dia de aulas, cativou a minha atenção e um gosto especial pela Física. A sua boa disposição e o seu lado mais brincalhão, sempre me entusiasmaram e incentivaram, igualmente, para a realização deste trabalho. Sem dúvida que aprendi bastante e, cresci como pessoa. Muito obrigado por tudo e, por todo o auxílio e compreensão ao longo deste ano de Investigação.

Ao **Doutor Oriol Parés**, Médico Especialista em Radioterapia no “Champalimaud Centre for the UnKnown” da Fundação Champalimaud, pela sua disponibilidade e preciosa ajuda para a compreensão dos resultados obtidos nesta Investigação.

Ao **Doutor Nuno Vau**, Médico Especialista em Oncologia no “Champalimaud Centre for the UnKnown” da Fundação Champalimaud e ao **Doutor Luís Rosa**, Médico Especialista em Radiologia no “Champalimaud Centre for the UnKnown” da Fundação Champalimaud, por todo o apoio, conselhos, compreensão e amizade demonstrados numa fase muito difícil e que acompanhou o desenvolvimento, nomeadamente a reta final de elaboração deste trabalho.

Ao **Técnico Bruno Martins**, por todo o apoio e orientação desde o primeiro dia que cheguei ao Serviço. Muito obrigado por todos os conhecimentos transmitidos.

À **Doutora Carla Oliveira** e à **Doutora Joana Castanheira**, Médicas Especialistas em Medicina Nuclear no “Champalimaud Centre for the UnKnown” da Fundação

Champalimaud, pela boa disposição e compreensão em todos os momentos. Acima de tudo, pelo conhecimento transmitido. Muito obrigado!

À **Técnica Ana Canudo, Técnica Bárbara Freitas, Técnica Diana Dantas, Técnica Sandra Chaves, Técnica Sónia Teixeira e Técnica Vanessa Santos** pela orientação sempre que necessário, ao longo deste ano, pela compreensão e disponibilidade. Muito Obrigado!

À **Mestre em Engenharia Biomédica e Biofísica Ana Raquel Reis**, pela sua ajuda e colaboração no desenvolvimento desta investigação. Os seus conselhos e sabedoria muito contribuíram e, auxiliaram o desenvolvimento desta dissertação.

Ao **Radiofísico Rui Parafita**, pela ajuda, compreensão, pelos conhecimentos transmitidos e, boa disposição sempre presentes.

À **Assistente Operacional Bárbara Marques e Andrea Gomes** por todo o carinho, amizade e preocupação. Muito obrigada!

Às **Administrativas Cátia Rodrigues, Joana Lourenço e Teresa Cardoso** por todo o carinho, amizade, compreensão e espírito de ajuda.

À minha **Família, amigos e namorado** por todo o apoio e compreensão que sempre demonstraram mas, especialmente aos meus **Pais** que viveram comigo todos os momentos, quer bons e maus, ao longo de um ano de investigação. A eles, e porque é graças a eles que sou quem sou, agradeço tudo o que consegui até hoje. Muito obrigado por tudo!

Uma dedicação e um muito obrigado do tamanho do mundo à minha **avó Glacinda Ribeiro**, a melhor pessoa, a mulher mais sofrida, lutadora e dedicada que conheci até hoje e, ao meu **avô João Salgado**, uma das pessoas mais inteligentes, persistentes e lutadoras que conheci. É a pessoa a quem dedico este trabalho porque sei o orgulho que terá em saber que venci mais uma batalha, onde quer que ele esteja. Adoro-vos do fundo do meu coração.

Aos meus **Padrinhos e à minha prima**, por terem feito parte da minha vida nesta fase tão importante e batalhadora.

Aos meus tios **Miguel Salgado e Olindina Salgado**, pelos conselhos e preocupação sempre demonstrados.

Um agradecimento a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, estiverem presentes e, que contribuíram para a concretização deste trabalho.

Resumo

A Medicina Nuclear (MN) permite investigar o estado fisiológico dos tecidos de forma minimamente invasiva, usando radiofármacos (rf's), moléculas compostas por um análogo biológico específico desses processos fisiológicos e um marcador radioativo (radionuclídeo).

PET/CT (do acrónimo inglês *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*), uma das modalidades de imagem em MN, está a expandir-se rapidamente em muitos Países.

As imagens obtidas revelam a biodistribuição dos rf's usados e permitem conhecer a sua distribuição precisa no organismo. ^{18}F -Fluorodesoxiglicose (FDG), um análogo da glicose, é o rf mais comumente utilizado, isto porque em neoplasias as células são geralmente caracterizadas pelo aumento do metabolismo da glicose.

A quantificação realizada em imagens de PET, tem por base uma estimativa quantitativa do metabolismo da glicose no tumor, utilizando o índice de captação estandardizado, SUV (do acrónimo inglês *Standard Uptake Value*).

A realização de estudos dinâmicos em PET/CT, isto é, realizados em sequência temporal imediatamente após a administração endovenosa do rf e, durante um período de tempo pré-determinado (por exemplo, 15 minutos) permite que o registo da cinética inicial dos rf's seja estudado. A análise dos dados obtidos com o estudo dinâmico permite compreender o grau e a perfusão tumoral. Habitualmente, quanto maior a captação de ^{18}F -FDG num tumor, maior é a sua atividade metabólica glicolítica, o que tem sido traduzido em maior agressividade tumoral.

Nesta investigação, realizaram-se estudos dinâmicos num grupo restrito de patologias oncológicas, nomeadamente: carcinoma da bexiga, carcinoma do colo do útero, carcinoma colorretal, carcinoma do endométrio, metástases hepáticas e adenocarcinoma pancreático.

Realizaram-se estudos dinâmicos durante cerca de 10/15 minutos, com 1 minuto por frame. O objetivo desta Investigação é tentar compreender se, tumores com maior perfusão respondem melhor à Radioterapia (RT), ou se, a resposta é independente da perfusão.

Para avaliar os valores de SUV's ao longo tempo, realizaram-se ROI's (do acrónimo inglês *Region of Interest*), nas artérias femorais ou aorta e na lesão tumoral. Com estes dados, criaram-se gráficos de atividade/tempo onde, no eixo das abcissas é representado o tempo e no eixo das ordenadas os valores de SUV. A partir destes

gráficos e dos dados neles contidos, calculou-se o Índice de Perfusão Tumoral através de 2 métodos: **A**, Método Trapezoidal de Aproximação que relaciona a razão entre a área perfusional do tumor e a área de fluxo arterial, até ao momento do cruzamento das curvas; **B**, mais simples, calculando o Índice de Perfusão do Tumor através da razão entre o valor de SUV máximo da curva tumoral e da curva arterial até ao momento do cruzamento das curvas.

O Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland, revelou que tanto o método A como o método B são semelhantes para o cálculo do Índice de Perfusão Tumoral.

Em conclusão, apesar do número reduzido de indivíduos estudados, os dados apresentados indicam que existe uma tendência para que haja melhor resposta à RT por parte dos tumores com maior índice metabólico e maior índice de perfusão. Os tumores com menor índice metabólico e menor grau perfusional parece que respondem pior à RT.

Palavras-Chave: PET/CT; Estudos dinâmicos; SUV; Índice Perfusão Tumoral; Radioterapia

Abstract

Nuclear Medicine (NM) investigates the physiological state of the tissues under minimally invasive procedures, using radiopharmaceuticals (rf's). These are molecules composed of a specific biological analogue of those physiological processes and a radioactive tracer (radionuclide).

PET/CT (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*), one of the imaging modalities in NM, is expanding rapidly in many countries.

The images show the biodistribution of the rf utilized and enable to understand its pharmacokinetics and pharmacodynamics. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG), an analogue of glucose is the most commonly used because in neoplasms the cells are generally characterized by increased metabolism of glucose.

The measurements performed on the PET images are based on a quantitative estimation of glucose metabolism in tumor and tracer uptake is expressed using a standard index, the SUV's (*Standard Uptake Value*).

Dynamic studies in PET/CT are usually performed obtaining sequential images immediately after the rf injection and for a period of time sufficiently long (15 minutes minimum) to record the initial. Data analysis obtained with the dynamic study, permits the understanding of the degree of tumor perfusion. Usually, the greater the uptake of ^{18}F -FDG in a tumor the higher it is its your metabolic glycolytic activity, which has been translated into increased tumor aggressiveness.

In this work, were performed dynamic studies in a restricted group of oncological diseases, in particular: bladder carcinoma, cervical carcinoma, colorectal carcinoma, endometrial carcinoma, liver metastases and pancreatic adenocarcinoma.

Dynamic studies were performed for about 10/15 minutes with 1 minute per frame. The objective was mainly to try to understand whether, tumors with higher perfusion would respond better to radiotherapy (RT), or the response is independent of tumour perfusion.

To evaluate the SUV's values along time, ROI's (*Regions of Interest*), were applied in femoral arteries or aorta and tumoral lesion. Graphs of activity/time were then obtained, displaying time in the abscissa (x axis) and SUV values in the coordinate (y axis). From these graphs and data contained therein, the perfusion tumor index was then calculated with two methods: **A**, Method Trapezoidal of approximation that connect the ratio between a perfusional area of the tumor and the area of arterial flux until the moment of the intersection of curves; **B**, more simple, calculating the tumor

perfusion index through the ratio between the SUV maximum of tumoral curve and SUV maximum of arterial curve until the moment of the intersection of curves.

The Method of Comparison of Methods by Altman&bland revealed that both methods, i.e, method A and method B are similar when assessing tumor perfusion index.

In conclusion, despite the reduced number of subjects included, so far, the data herein presented reveals that there is a trend indicating that tumours with higher metabolic rate and also higher perfusion index seem to respond better to radiotherapy than those with lower metabolic rates and lower perfusion indeces.

Keywords: PET/CT; Dynamic studies; SUV; Tumor Perfusion Index; Radiotherapy

Índice

Agradecimentos.....	5
Resumo.....	8
Abstract	10
Índice.....	12
Índice de Siglas.....	14
Índice de Figuras	14
Índice de Tabelas	15
Índice de Gráficos	15
1. Introdução / Contextualização.....	18
1.1 Introdução	18
1.2 História da Medicina Nuclear.....	19
1.3 Decaimentos Radioativos	22
1.3.1 Decaimento α	23
1.3.2 Decaimento β	23
1.3.3 Decaimento Gama	24
1.3.4 Transição Isomérica	24
1.4 Interação da Radiação com a Matéria.....	24
1.4.1 Efeito Fotoelétrico	25
1.4.2 Efeito de Compton.....	26
1.4.3 Efeito de Thomson/Rayleigh	26
1.4.4 Produção de Pares.....	27
2. PET e Conceitos Fundamentais.....	28
2.1 Preparação para o exame PET-CT	30
2.2 Realização do Exame PET-CT	31
2.3 Funcionamento e Características Físicas do Equipamento PET/CT e Imagem Médica	31
2.4 PET CT em Oncologia.....	40
2.5 Patologias Oncológicas	43
2.5.1Carcinoma da Bexiga	46
2.5.2 Carcinoma Colo do Útero.....	46
2.5.3 Cancro Colorretal.....	47
2.5.4 Carcinoma do Endométrio	47

2.5.5 Metástases Hepáticas	48
2.5.6 Adenocarcinoma Pancreático	49
3. Estudos Dinâmicos em PET com FDG	50
3.1 Estudos Dinâmicos	50
3.2 Motivação	54
3.3 Metodologias de Abordagem	55
4. Materiais e Métodos Utilizados	57
4.1 Materiais	57
4.2 Métodos Utilizados	58
5. Resultados	63
5.1 Avaliação de Resultados	64
5.1.1 Tumores Primários em Pacientes que realizaram QT	64
5.1.2 Tumores Primários em Pacientes que não realizaram QT	73
5.1.3 Tumores Secundários em Pacientes que realizaram QT	81
5.1.4 Tumores Secundários em Pacientes que não realizaram QT	81
5.1.5 Resultados do Índice de Perfusão Tumoral (Método A e Método B)	82
5.2 Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland	86
5.3 Índice de Perfusão Tumoral vs Resposta ao Tratamento de Radioterapia	89
6. Discussão	91
7. Conclusão / Perspectiva Futura	99
8. Bibliografia	101

Índice de Siglas

A - Número de Massa	
AFOV – Axial Field of View	
CEA – Carcinoembrionary antigen	
CT - Computed Tomography	
FBP – Filtered Back Projection	
FDG – Fluorodesoxiglicose	
GIST – Gastrointestinal Stromal Tumor	
LOR – Line of Response	
MLEM – Maximum Likelihood Expectation Maximization	
MN - Medicina Nuclear	
N - Número de Neutrões	
OSEM – Ordered subsets Expectation Maximization	
PET - Positron Emission Tomography	
OSEM – Ordered subsets Expectation Maximization	
PSA - Prostate Specific Antigen	
RM - Ressonance Magnetic	
Rf – Radiofármaco	
ROI – Region of Interest	
ROS – Reactive Oxygen Species	
RT - Radioterapia	
SUV - Standard Uptake Value	
TOF – Time of Flight	
VOI – Volume of Interest	
QT - Quimioterapia	
Z – Número Atômico	

Índice de Figuras

Figura 1 – Efeito Fotoelétrico.....	25
Figura 2 - Dispersão Inelástica	26
Figura 3 - Dispersão Elástica	27
Figura 4 – Equipamento PET/CT Philips.....	29
Figura 5 – Visualização imagens PET/CT do Serviço de Medicina Nuclear da Fundação Champalimaud Centre for the UnKnow	29
Figura 6 – Linhas de Resposta (LOR's).....	32
Figura 7 – Ocorrência de Eventos Verdadeiros.....	33

Figura 8 – Detecção de 1 ou 2 fotões.....	34
Figura 9 – Modo 2D versus Modo 3D.....	35
Figura 10 – Visualização dos anéis de detecores.....	35
Figura 11 – Sinograma PET.....	36
Figura 12 – Resumo do procedimento de todo o processo do exame PET/CT.....	36
Figura 13 – Resumo do procedimento de todo o processo do exame PET/CT.....	37
Figura 14 – Retroprojeção Vs Retroprojeção Filtrada.....	38
Figura 15 – Efeito do aumento do número de Iterações.....	39
Figura 16 – Métodos Analíticos Vs Métodos Iterativos.....	39
Figura 17 – Carcinoma do Endométrio.....	48
Figura 18 – Fígado Metastizado.....	48
Figura 19 – Carcinoma Pancreático.....	49
Figura 20 – Estudo de corpo inteiro e tardio em paciente com carcinoma do colo do útero.....	51
Figura 21 – Sequência de imagens de um Estudo Dinâmico num paciente com carcinoma do reto.....	51
Figura 22 – Análise dos SUV's nos Estudos Dinâmicos.....	57
Figura 23 – Análise dos SUV's nas artérias femorais na lesão tumoral.....	59
Figura 24 – Identificação da lesão tumoral.....	59
Figura 25 – Avaliação dos SUV's na artéria aorta.....	60
Figura 26 – Cálculo da área abaixo da curva através do Método Trapezoidal de Aproximação.....	61
Figura 27 – Efeito do oxigénio no tratamento de Radioterapia.....	90
Figura 28 – Efeitos da hipóxia tumoral.....	90

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Esquematização dos grupos de Investigação.	60
Tabela 2 – Apresentação dos Índices de Perfusão Tumoral calculados com o Método A e B.....	85
Tabela 3 – Valores de Índice de Perfusão Tumoral vs Resposta ao tratamento de RT avaliando parâmetros metabólicos.....	96

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) Exemplificação para o cálculo do Índice de Perfusão.....	63
Gráfico 2 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	65

Gráfico 3 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	66
Gráfico 4 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	67
Gráfico 5 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	68
Gráfico 6 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	69
Gráfico 7 – Estudo Dinâmico. Avaliação do SUV Máximo na artéria aorta e na lesão tumoral.....	70
Gráfico 8 – Estudo Dinâmico. Avaliação do SUV Máximo na artéria aorta e na lesão tumoral.....	71
Gráfico 9 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	72
Gráfico 10 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	73
Gráfico 11 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	74
Gráfico 12 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	75
Gráfico 13 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	76
Gráfico 14 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	77
Gráfico 15 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	78
Gráfico 16 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	79
Gráfico 17 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	80
Gráfico 18 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	81
Gráfico 19 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	82
Gráfico 20 – Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.....	83

Gráfico 21 – Gráfico de dispersão com base na Metodologia de Bland-Altman.....	87
Gráfico 22 – Gráfico de dispersão dos Índices de Perfusão da artéria femoral direita comparando os dois Métodos.....	88
Gráfico 23 – Gráfico de dispersão dos Índices de Perfusão da artéria femoral esquerda comparando os dois Métodos.....	88

1. Introdução / Contextualização

1.1 Introdução

O PET/CT (do acrónimo inglês *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*) encontra-se em grande expansão em muitos países, estabelecendo um lugar essencial e, muito importante no diagnóstico e avaliação pré e pós-terapêutica. O radiofármaco (rf) mais utilizado é o ^{18}F -Fluorodesoxiglicose (FDG), um análogo da glicose. O PET/CT com ^{18}F -FDG, é uma técnica que permite avaliar, no mesmo exame, metabolismo e anatomia. Permite a identificação de alterações metabólicas em células neoplásicas e melhora a capacidade de deteção tumoral. A captação de ^{18}F -FDG é proporcional à taxa metabólica das células.

A realização de estudos dinâmicos em PET/CT, estudos realizados em simultâneo com a administração do rf, é um procedimento pouco realizado mas, pode ser uma mais valia na avaliação da vascularização (perfusão) de uma lesão tumoral, isto porque nas imagens mais tardias (realizadas 45-60 minutos, ou mais, após a administração) já não é possível avaliar a vascularização do tumor assim como realizar uma correta avaliação devido à proximidade ao conteúdo vesical. No entanto, os protocolos com estudos dinâmicos estão, maioritariamente, e de uma forma geral, restritos a contextos de Investigação.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é demonstrar a importância da realização de estudos dinâmicos em PET/CT, nomeadamente em doentes onde se prevê a realização de tratamento de Radioterapia (RT), e em que o estudo da perfusão tumoral é um critério valioso e, determinante para o sucesso do tratamento.

Assim, coloca-se a hipótese de que tumores com maior vascularização (maior perfusão) respondem melhor à terapêutica de RT do que tumores com menor vascularização (menor perfusão).

Foram selecionados alguns grupos de patologias e realizaram-se cerca de 19 estudos dinâmicos em diferentes pacientes.

Em relação à metodologia utilizada, definiram-se 2 métodos para determinar o Índice de Perfusão Tumoral da lesão e, no sentido de compreender qual dos 2 o mais adequado para calcular este Índice e poder aplicá-lo na prática, ambos foram comparados com o Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland.

Nos resultados, são apresentados os gráficos de cada um dos estudos dinâmicos e, os resultados do Índice de Perfusão Tumoral obtidos através de ambos

os métodos. Posteriormente, são comparados através do Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland e, ainda, comparados estatisticamente através de um método de análise de métodos com base na reta de regressão linear, tentando compreender se existe correlação entre ambos. Para além disso, tenta-se perceber se existe relação entre os Índices de Perfusão Tumoral obtidos e, outros parâmetros metabólicos como o volume metabólico da lesão e o valor de SUV máximo, correlacionando posteriormente com os resultados da terapêutica.

Esta dissertação, encontra-se organizada em 8 capítulos. O 1º capítulo refere-se a uma breve introdução acerca da temática a ser estudada e a uma contextualização em que se enquadra a história da MN, os princípios físicos básicos e a interação da radiação com a matéria, o “motor” da MN.

O 2º capítulo está subdividido em alguns parâmetros distintos. É realizada uma abordagem ao equipamento PET/CT, às suas características físicas e funcionamento; à Imagem Médica, e aos princípios de reconstrução de imagem; à preparação do paciente e realização do exame PET/CT; à molécula ^{18}F -FDG; às indicações clínicas mais comuns para a realização do exame e, a uma breve descrição dessas patologias; à avaliação quantitativa que este exame permite obter: o SUV; e, ainda às patologias inseridas na Investigação desta Dissertação, que incluem carcinoma da bexiga, carcinoma do reto, carcinoma do endométrio, carcinoma do pâncreas e metástases hepáticas.

No capítulo 3, realizou-se uma abordagem aos Estudos Dinâmicos em PET/CT com ^{18}F -FDG. Posteriormente, refere-se o motivo da realização desta Investigação e a sua Metodologia de Abordagem.

No capítulo 4, realiza-se a descrição dos Materiais e Métodos Utilizados.

No capítulo 5, são apresentados os resultados obtidos. Sucessivamente, o capítulo 6, apresenta a discussão dos resultados, seguindo-se o capítulo 7 com a conclusão e perspectivas futuras.

Por fim, no capítulo 8 as referências bibliográficas.

1.2 História da Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear (MN) pode ser definida como uma especialidade médica que se ocupa das técnicas de imagem, diagnóstico e terapêutica utilizando núclídeos radioativos [1].

A MN permite observar o estado fisiológico dos tecidos de forma minimamente invasiva, através da marcação de moléculas que participam nesses processos fisiológicos, com marcadores radioativos que permitem compreender a sua localização com a emissão fotões [1]. É um conjunto de procedimentos de alta sensibilidade que permitem encontrar anormalidades na estrutura e na função dos órgãos, com a virtude de identificar, precocemente, numerosas alterações orgânicas e funcionais em relação a outros métodos [1]. A importância deste tipo de exames tem vindo a aumentar [1].

Na base da imagem com radionuclídeos, está o “Princípio do Traçador”, proposto pelo químico húngaro, George de Hevesy, em 1913. Este Princípio foi confirmado através de experiências com Nitrato de Chumbo, marcado com Chumbo 210, mostrando a sua absorção e movimento em plantas [2]. Desta forma, demonstra-se que os compostos radioativos se comportam da mesma forma que os não radioativos em qualquer processo fisiológico, ou seja, um átomo radioativo pode ser usado como marcador representativo de átomos estáveis do mesmo elemento. Sendo radioativos, estes processos podem ser monitorizados através da radiação emitida [2].

Esta descoberta, proporcionou a Hevesy receber o Prémio Nobel da Química, em 1943 [2,3].

Deste modo, o uso de moléculas marcadas com elementos radioativos está na base da MN. Estas moléculas radiomarcadas são designadas de rf's e permitem traduzir uma determinada via ou função no organismo humano, após a sua administração que pode ser oral ou endovenosa [4]. Os rf's seguem processos funcionais ou metabólicos específicos no organismo humano, conferindo a esta especialidade médica uma natureza fisiológica ímpar. De salientar que, os rf's não possuem nenhum efeito farmacológico, traduzindo apenas uma determinada função fisiológica do organismo humano, isto porque as quantidades usadas são da ordem do Picomolar, Milimolar e Nanomolar, e não Molar como em Radiologia, no caso da Tomografia Computorizada (CT do acrónimo inglês *Computed Tomography*) e da Ressonância Magnética (RM do acrónimo inglês *Ressonance Magnetic*). Desta forma, os estudos em MN têm alta sensibilidade, sendo possível obter informações biológicas com concentrações de rf's mínimas [3,4].

Pode dizer-se que a MN está intimamente ligada ao desenvolvimento do conhecimento na área da Física Atómica. Em 1896, Henri Becquerel descobre “raios misteriosos” provenientes do Urânio, sendo estes nomeados de radioatividade um ano mais tarde por Marie Curie [3].

Becquerel descobre, assim, a radioatividade natural. Mais tarde, em 1934, Marie Curie descobre a radioatividade artificial [4].

Em 1932, Ernest Lawrence e H. Stanley Livingstone inventam o ciclotrão, e possibilitam a produção de radionuclídeos artificiais, através do bombardeamento de núcleos alvos com partículas positivas aceleradas. Em 1935, John Lawrence, médico e irmão de Ernest Lawrence, utiliza com sucesso Fósforo 32 (^{32}P) para o tratamento de um doente com Leucemia, tornando-se assim o primeiro a utilizar radionuclídeos para o tratamento de doenças [3].

Considerado por muitos historiadores o início da MN, a utilização de Iodo radioativo para tratamento de doenças da Tiróide dá-se em 1938, após a descoberta de Iodo 131 (^{131}I) por Glen Seaborg [3].

Benedict Cassen, desenvolveu o scanner retilíneo, um detetor de cintilação direcional constituído por um cristal de iodeto de sódio ativado com tálio, hermeticamente fechado, que obtinha imagens da tiróide [3].

Em 1957, Hal Anger desenvolve a câmara de cintilação, sendo esta constituída por um cristal de Iodeto de Sódio com cerca de 10 cm, acoplado a 7 fotomultiplicadores, capaz de formar imagens do organismo. Nos anos 70, a par da pesquisa de melhorias no funcionamento das câmaras de cintilação existentes e, a par do desenvolvimento dos primeiros aparelhos de CT por Hounsfield, surge o aparecimento de câmaras capazes de adquirirem imagens tomográficas da distribuição de um rf [3].

Em 1979, surge a primeira câmara SPECT do acrónimo inglês *Single Photon Emission Computed Tomograph*, introduzido por R.Jaszack [4].

Ao mesmo tempo que existiu um grande desenvolvimento na instrumentação para imagens em MN, existiu igualmente um grande desenvolvimento na descoberta de novos fármacos. Surgiu a descoberta de um isótopo com um tempo de semi-vida relativamente baixo e, de baixa energia. O Tecnécio 99, na sua forma metaestável ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Este tem um número atómico de 43, semi-vida de 6 horas, e decai por transição isomérica. É produzido por um gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ [4].

O desenvolvimento de novos compostos radioativos acompanhou a modernização dos equipamentos. Nesta altura, começam a ser desenvolvidos e comercializados aparelhos híbridos, câmaras de cintilação com âmpolas de raios x, sendo capazes de adquirirem Tomografias Computorizadas, e Tomografias de Emissão Simples – SPECT-CT. Para além do registo anatómico, as imagens de transmissão são utilizadas na correção de atenuação dos tecidos moles [4].

Nos anos seguintes, ocorre uma grande evolução na construção de Tomógrafos para estudos envolvendo emissores de positrões. No entanto, devido ao alto custo de implementação e execução, só nos anos 90 é que a PET se fixou definitivamente. Hoje em dia, tem larga aplicação na Oncologia, Cardiologia e Neurologia. O rf mais utilizado é o ^{18}F -FDG, análogo da glicose. Tem larga aplicação no estudo de tumores, metabolismo cerebral e avaliação da viabilidade miocárdica. Devido à semi-vida do Flúor 18 relativamente longa, 109 minutos, este pode ser transportado facilmente para locais afastados do local de produção, o ciclotrão [4].

A instrumentação do PET sofreu algumas alterações desde o seu aparecimento, tendo-se assistido a um desenvolvimento de detetores mais eficientes e eletrónica mais rápida. A combinação de um Tomógrafo PET com a CT veio possibilitar a junção de imagens fisiológicas com imagens anatómicas [1].

A Tomografia de Emissão por Positrão fixou-se definitivamente a partir dos anos 90. Hoje em dia, tem larga aplicação na área Oncológica [3,4].

1.3 Decaimentos Radioativos

Os núcleos instáveis podem decair por diversos processos radioativos resultando na emissão de diferentes formas de radiação. É possível dividir os processos em duas categorias: Radioatividade e Reações Nucleares. Numa Transformação Radioativa, os núcleos instáveis desintegram-se espontaneamente em diferentes espécies de núcleos ou em núcleos da mesma espécie com energias mais baixas, e com emissão de radiação [4-6].

Numa Reação Nuclear, os núcleos interagem com outras partículas ou núcleos com a subsequente emissão de radiação como um dos produtos finais da reacção [5,6].

A radiação emitida, em ambos os processos, pode ser eletromagnética ou corpuscular. A radiação eletromagnética consiste em raios x e raios gama, enquanto que a emissão de radiação corpuscular inclui partículas alfa, partículas beta (electrões e positrões), conversão interna, electrões *Auger*, neutrões, protões e fragmentos de fissão [4].

1.3.1 Decaimento α

Todos os núcleos muito pesados (Z (número atômico) ≥ 83) são potencialmente instáveis para o decaimento α porque a massa do núcleo radioativo original é maior que a soma das massas dos produtos do decaimento [7].

As partículas alfa, são núcleos de Hélio, ${}^4\text{He}$, ou seja um sistema consolidado de dois prótons e dois nêutrons. Geralmente, são emitidos por núcleos muito pesados que contêm muitos nêutrons para se manterem estáveis. Devido à sua carga dupla, as partículas alfa têm uma taxa muito elevada de perda de energia na matéria.

Quando um núcleo emite uma partícula α , N (número de Nêutrons) e Z diminuem duas unidades cada um e A (número de massa) diminui quatro unidades [4].

1.3.2 Decaimento β

O Decaimento β ocorre num núcleo que tem excesso de nêutrons ou falta de nêutrons para ter estabilidade. Durante o Decaimento β , A permanece com o mesmo valor, enquanto que Z aumenta uma unidade (Decaimento β^-) ou diminui uma unidade (Decaimento β^+) [4,7].

1.3.2.1 Decaimento β^+

Durante o Decaimento β^+ , um próton transforma-se num nêutron e um pósitron (e um neutrino) é emitido, isto é os núcleos pobres em nêutrons ou ricos em prótons podem decair por emissão de partículas β^+ , acompanhado pela emissão de um neutrino. Os pósitrons têm um alcance muito curto e combinam-se com elétrons, ocorrendo a sua aniquilação, dando origem a dois fótons de 511 KeV de energia cada, emitidos em direções opostas [4,7].

1.3.2.2 Decaimento β^-

Durante um Decaimento β^- , um núcleo com número de massa A e número atômico Z , decai para um núcleo referido como núcleo filho, com número de massa A e número atômico $Z'=Z+1$, com a emissão de um electrão [4,7].

1.3.3 Decaimento Gama

Durante o Decaimento Gama, um núcleo num estado excitado decai para um estado de energia mais baixa através da emissão de um fóton. Ao contrário do Decaimento β ou Decaimento α , nem o número de massa A ou o número atômico Z variam durante o Decaimento Gama [2,7].

Alguns emissores Gama, têm tempos de vida bastante longos, da ordem de horas. Os estados de energia que têm estes tempos de vida longos são designados de metaestáveis [4].

1.3.4 Transição Isomérica

É a transição de um isómero nuclear para um estado de menor energia. É parte do processo de decaimento de certos nuclídeos radioativos [2].



Neste caso, o núcleo excitado de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ não possui energia suficiente para permitir a emissão de partículas. Normalmente, ele retorna ao seu estado fundamental pela emissão de radiação eletromagnética [4,7].

1.4 Interação da Radiação com a Matéria

De uma forma geral, os fótons interagem pouco com a matéria. Isto significa que é a radiação mais penetrante, razão pela qual é o veículo principal da Imagiologia.

Claro que existe, igualmente, interação da matéria com as partículas pesadas, partículas leves e neutrões. No entanto, e tal como já foi referido anteriormente, os fótons são o veículo principal da Imagiologia. Daí que se faça referência, apenas, à interação da matéria com os fótons.

Em Imagiologia, na gama de 1 KeV a 1MeV, a interação de um fóton com a matéria pode realizar-se por quatro processos distintos:

- Efeito Fotoelétrico;
- Efeito de Compton;
- Efeito de Thomson/Rayleigh;
- Produção de Pares. [4,7]

1.4.1 Efeito Fotoelétrico

O Efeito Fotoelétrico envolve a absorção de um fóton pela nuvem eletrônica de um átomo com subsequente ejeção de um electrão dessa nuvem (*cf.figura 1*). O átomo, ao qual a nuvem pertence, fica ionizado [7].

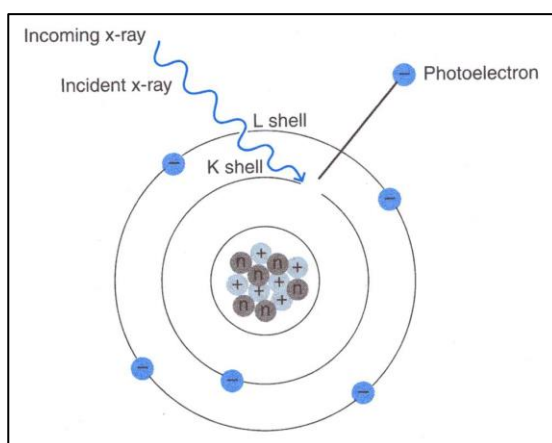


Figura 1 – Efeito Fotoelétrico [8]

O electrão que é retirado do átomo é, usualmente, aquele cuja energia de ligação se encontra mais próxima da do fóton. A direcionalidade da emissão do electrão depende da energia do fóton incidente. Quanto maior esta for, mais próxima é a direção de emissão do electrão da direção do fóton original.

A desexcitação do ião criado pelo Efeito Fotoelétrico pode ocorrer por dois processos:

- **Emissão de Radiação Caraterística** (fluorescência de Raios X): Ocorre quando um electrão mais energético ocupa a lacuna entretanto criada emitindo um fóton.

- **Emissão de um Electrão Auger:** A energia do fotão original é totalmente depositada no meio, sendo necessário a emissão de um electrão Auger para o átomo regressar ao estado normal [7].

1.4.2 Efeito de Compton

A Dispersão de Compton, é caracterizada pela interação do fotão incidente com um electrão atómico que, é ejetado da camada onde se encontrava havendo a emissão simultânea de um fotão secundário segundo uma direção diferente do fotão incidente (cf.figura 2) [2].

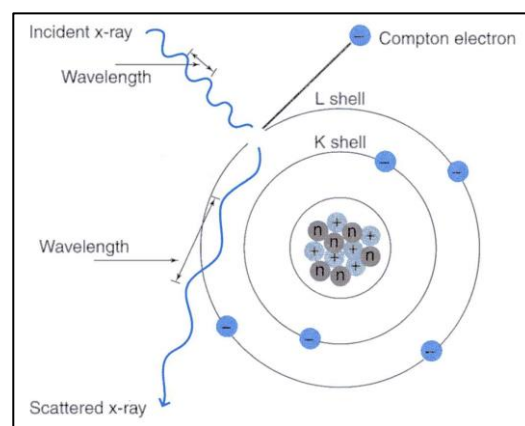


Figura 2 - Dispersão Inelástica [8]

1.4.3 Efeito de Thomson/Rayleigh

A Dispersão Elástica caracteriza-se pela interação do fotão incidente com um electrão atómico (Efeito de Thomson) ou com toda a nuvem eletrónica (Efeito de Rayleigh, ou Coerente), com a emissão de um fotão secundário segundo uma direção diferente do incidente mas com energia idêntica. Nestes dois processos, não há transferência de energia para o alvo (cf.figura 3) [7]

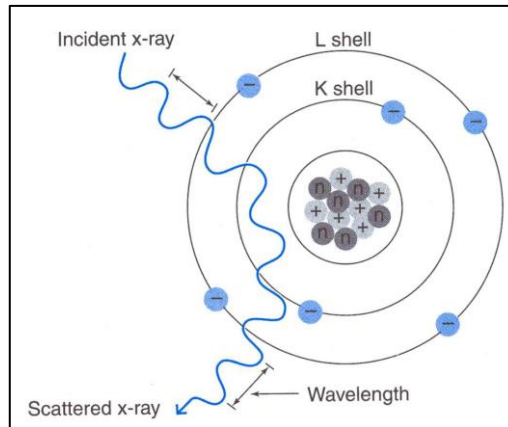


Figura 3 - Dispersão Elástica [8]

1.4.4 Produção de Pares

O processo da Produção de Pares, envolve a transformação de um fóton, de alta energia ($> 1,022 \text{ MeV}$) num par electrão-positrão na presença de um campo eléctrico intenso [7].

2. PET e Conceitos Fundamentais

O PET é um exame imagiológico de MN que utiliza radionuclídeos emissores de positrões. Por sua vez, permitem a formação de imagens [3]. Hoje em dia, a tecnologia que funde as imagens metabólicas do PET às imagens anatómicas da CT encontra-se em grande utilização [4,9].

O PET/CT está a expandir-se rapidamente em muitos países, estabelecendo o seu lugar no diagnóstico e *follow-up* pré e pós-terapêutica na área da Oncologia [2]. Esta técnica híbrida distingue-se dos outros métodos de MN pela utilização de r^fs emissores de positrões, permitindo uma avaliação metabólica e, simultaneamente uma localização anatómica. Marcam moléculas presentes em processos fisiológicos e, desta forma permitem conhecer a sua distribuição no organismo com uma referência anatómica precisa [4].

No PET-CT (*cf.* figura 4), é possível utilizar uma grande variedade de isótopos, sendo a maioria isótopos de carbono, de azoto, de oxigénio e de flúor. A utilização destes isótopos permite o estudo da perfusão e metabolismo de órgãos e tecidos em situações de doença de um órgão ou sistema [4].

O ¹⁸F-FDG é o mais comumente utilizado. Quimicamente, trata-se de uma molécula de 2-desoxi-2- (¹⁸F) fluoro-D-glicose, um análogo da glicose marcado com o isótopo radioativo emissor de positrões flúor -18 [4]. Deste modo, o ¹⁸F-FDG segue a distribuição do metabolismo da glicose, visto esta ser a principal fonte de energia para as células do corpo humano [4,9]. A utilização de ¹⁸F-FDG é extremamente importante na rotina diária de MN, pois é utilizado na caracterização do metabolismo da glicose para o diagnóstico e follow up de doenças oncológicas [4,9].

Estes agentes radiomarcados são administrados por via endovenosa, distribuídos de acordo com o fluxo sanguíneo e, utilizados ou processados de uma forma idêntica aos seus homólogos não radioativos [4,7]. Os processos bioquímicos no organismo são sujeitos a alterações em praticamente todos os estados de doença, sendo que essas alterações precedem o aparecimento de sintomas e, alterações anatómicas [9]. Na figura 5, é possível observar uma imagem de fusão de PET com CT do Serviço de Medicina Nuclear- Radiofarmacologia do “Champalimaud Centre for the UnKnown” da Fundação Champalimaud.

Em neoplasias, as células são geralmente caracterizadas pelo aumento do metabolismo da glicose devido, parcialmente, a um aumento da atividade dos transportadores dos mesmos. Dependendo do tipo de tumor, estadio ou localização, a

sua acumulação pode ser aumentada, normal ou diminuída. Contudo, as células inflamatórias como os macrófagos ativados podem apresentar o mesmo grau de acumulação de glicose que as neoplasias. Daí, a especificidade ser reduzida num exame PET/CT [4,9,10].

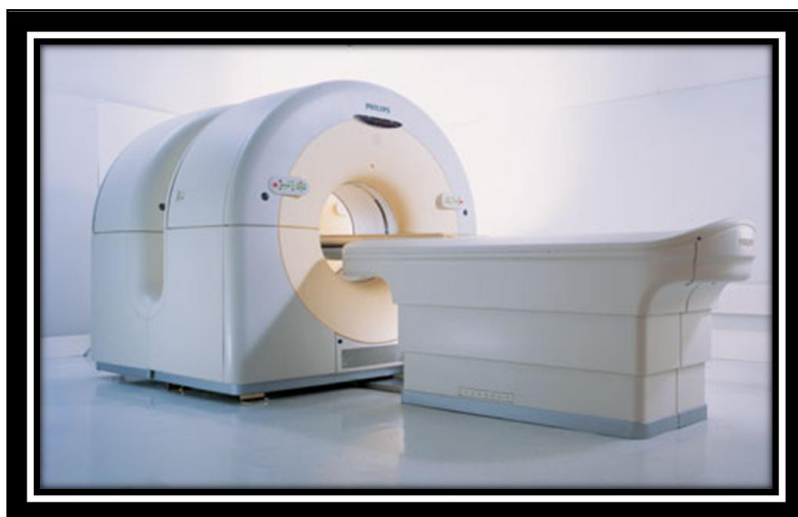


Figura 4 – Equipamento PET/CT Philips [11]

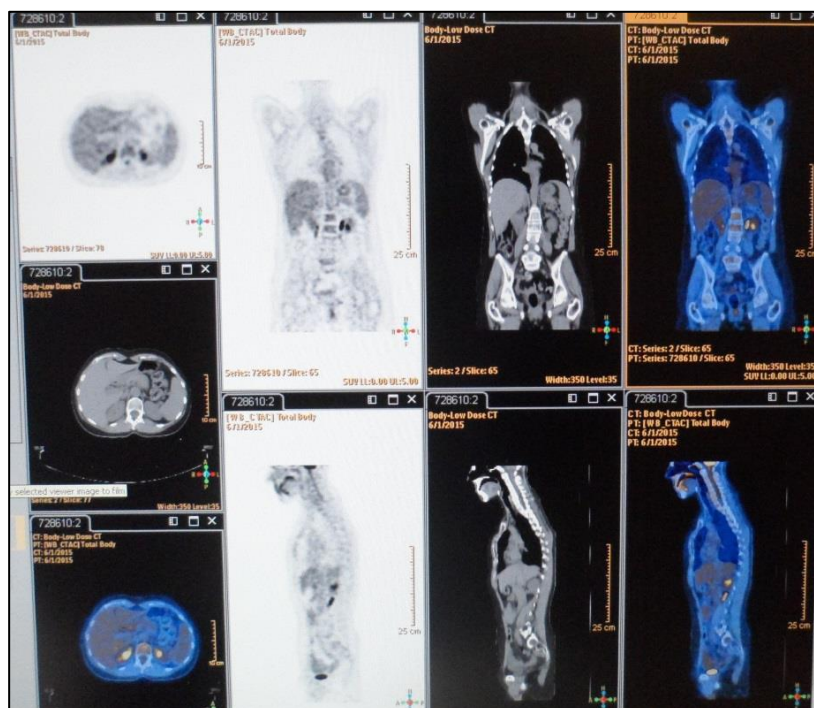


Figura 5 – Visualização imagens PET/CT do Serviço de Medicina Nuclear da Fundação Champalimaud
Centre for the UnKnow

2.1 Preparação para o exame PET-CT

O maior objetivo da preparação, é minimizar a captação do rf em tecidos normais, tais como o miocárdio e músculo-esquelético, mantendo a captação no(s) órgão(s) alvo(s) [9].

A preparação necessária para realizar um exame de PET-CT é simples, incluindo apenas o seguinte [9]:

- No caso de pacientes do género feminino, e em idade fértil, confirmar que não estão grávidas;**
- Não realizar exercício físico ou conduzir nas 24 horas que antecedem a realização do exame, de modo a não existir captação muscular (gordura castanha);**
- Cumprir um período de jejum de, pelo menos, 6 horas antes do exame (4 horas para o caso de pacientes diabéticos. No caso de Pacientes Diabéticos tipo I, Insulino-Dependentes, não podem fazer Insulina 4 horas antes. A melhor maneira, é a ingestão do pequeno almoço de manhã cedo, juntamente com a Insulina de forma a garantir um jejum de 4 horas. No caso de Diabéticos tipo II, controlados por medicação oral, não necessitam de suspender a medicação, cumprindo o jejum requerido de 4 a 6 horas).**
- É necessária a ingestão de água para reduzir a acumulação de captação na bexiga, após a administração do rf desde que, não exista qualquer contra-indicação como por exemplo, Insuficiência Renal, realização de hemodiálise ou diálise peritoneal.**
- Manter o paciente numa sala a temperatura ambiente, até ao momento da aquisição das imagens, ou seja até 60 minutos depois da administração do rf. Desta forma, ajudar-se-á à redução da captação de ¹⁸F-FDG na gordura castanha;**

-Dado que, para a interpretação das imagens, é necessário conhecer os níveis de glicose no sangue, antes de iniciar o exame é colhida uma amostra de sangue para determinação da glicémia;

- Pode ser necessário a administração de um relaxante muscular;

- Outro parâmetro muito importante, é ter conhecimento do tipo e data da última intervenção terapêutica do paciente (o PET não deve ser realizado se o paciente realizou QT ou RT há menos de 10 dias);

-É, igualmente, importante ter conhecimento das cirurgias recentes que o paciente realizou;

-Ter conhecimento de algum tipo de alergias a agentes de contraste.

2.2 Realização do Exame PET-CT

O rf é administrado por via endovenosa numa veia do antebraço, quando possível. A administração do rf é segura, não sendo conhecidas reações adversas.

Posteriormente, o doente passa 45 a 60 minutos em repouso, após a administração.

A aquisição das imagens demora entre 15 a 30 minutos, dependendo de diversos fatores, nomeadamente da patologia em estudo, da dose administrada e mesmo da altura do paciente. Normalmente, a aquisição vai desde a raiz da órbita até à raiz da coxa mas, há exceções. No caso de Melanomas, por exemplo, a aquisição inclui a cabeça, e termina nos pés. Daí, dizer-se que o tempo da aquisição é variável.

A dose a administrar em adulto é 370-740 MBq (10-20mCi) e, em crianças 5.18 – 7.4 MBq/Kg (0.14 – 0.20 mCi/Kg) [12,13].

2.3 Funcionamento e Caraterísticas Físicas do Equipamento PET/CT e Imagem Médica

O PET é uma poderosa técnica de imagem médica que deteta alterações químicas ou fisiológicas dentro do organismo. As alterações metabólicas e biológicas das diversas patologias ocorrem primariamente antes de qualquer alteração anatómica, sendo esta uma técnica de imagem médica bastante promissora [12,13].

Em 1927, postulou-se a existência do pósitron como a antipartícula do electrão [3,4].

Quando um pósitron é expelido do núcleo do átomo, percorre uma curta distância na matéria. Durante esse trajeto, os átomos adjacentes são ionizados, o pósitron perde energia e desacelera. O pósitron forma par com um electrão (antipartícula pósitron-electrão) que, após a sua interação, aniquilam-se sendo que a restante massa de cada partícula é convertida em energia [3]. Como a massa restante do pósitron e do electrão é exatamente a mesma, o processo de aniquilação converte a massa de cada partícula em energia eletromagnética de 511 KeV cada, emitidos em direcções opostas [3].

As imagens em PET têm por base a detecção da aniquilação do par pósitron-electrão, de 511 KeV cada. Esses fótons são detetados simultaneamente através dos detetores de cintilação que são posicionados em diversas localizações opostas ao paciente de forma a que, consigam ser detectados fótons coincidentes. Ao serem detectados 2 fótons gama em proximidade temporal por 2 detetores em posições diametralmente opostas, estes têm grande probabilidade de serem originários de uma única aniquilação, sendo esta detecção simultânea designada de coincidência. A detecção simultânea de 2 fótons fornece informação sobre a localização onde a aniquilação ocorreu. Esta ocorre num qualquer local, numa linha entre os 2 detetores, linha de resposta (*LOR*, do inglês *Line of Response*)³ (cf.figura 6) [6,9].

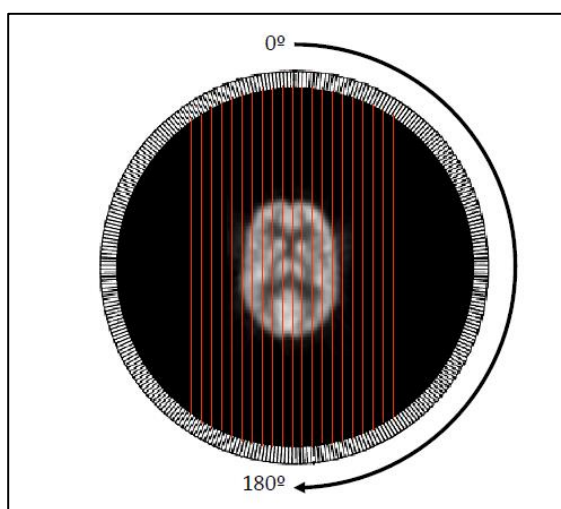


Figura 6 – Linhas de Resposta (LOR's) [9]

Hoje em dia, existem cintiladores muito rápidos que, conseguem estimar com elevada precisão o local do evento de aniquilação ao longo da LOR através da medição dos

diferentes tempos de chegada dos fótons de aniquilação de detectores opostos [4]. Este tipo de sistema é referido como *time of flight* (TOF), em português tempo de voo. As várias LOR's são restritas a áreas pequenas e, a grande vantagem destes sistemas é a melhoria da localização do evento, melhorando o contraste da imagem com menos eventos que os sistemas de PET convencionais [3].

De notar que os eventos detetados podem ser **eventos verdadeiros**, **eventos aleatórios** ou **eventos dispersos**.

Os **eventos verdadeiros (True)** (cf.figura 7) são aqueles cujo 2 fótons de 511 KeV de energia são detetados simultaneamente ao mesmo tempo, não tendo sofrido qualquer tipo de interação antes de colidir com o cristal. Este é o tipo de evento com interesse para a formação da imagem [6,9].

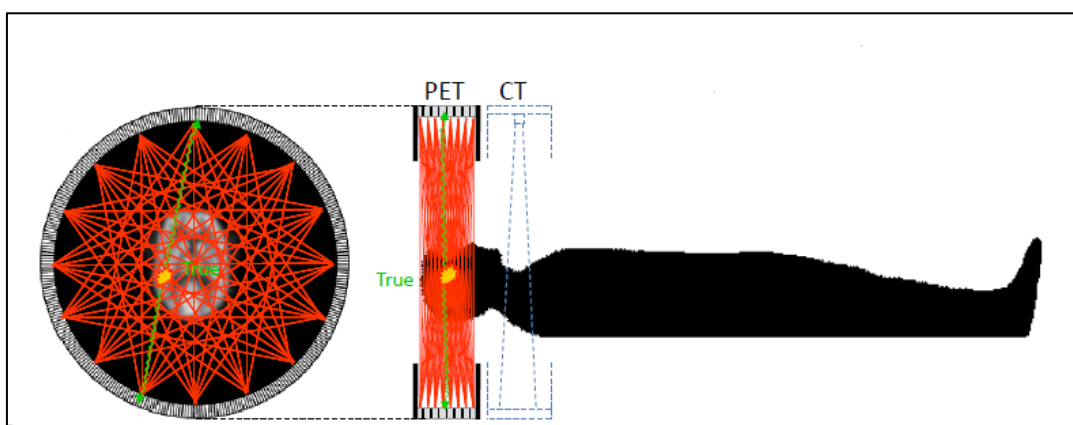


Figura 7 – Ocorrência de Eventos Verdadeiros [6]

Os **eventos aleatórios (Random)** ocorrem quando 2 fótons, cada um originários de diferentes reações de aniquilação, atingem os cristais dentro da mesma janela de coincidência. É uma coincidência fortuita [6,9].

Os **eventos dispersos** ocorrem quando 1 ou 2 fótons de aniquilação sofrem um efeito de dispersão (*Scatter*) em que se dá uma mudança de trajetória no(s) fóton (ões), assim como alteração da(s) sua(s) energia(s). Pode ocorrer a atribuição do evento a uma linha de resposta errada que não inclui o ponto onde se deu a aniquilação [6,9].

Os **eventos múltiplos** são similares às coincidências verdadeiras, mas neste caso, são detetados 3 ou mais fótons durante o tempo correspondente à janela

temporal de coincidências. Como existe ambiguidade em detectar qual o par de fótons provenientes da aniquilação respectiva, estes eventos são rejeitados [4].

Existe, ainda, a probabilidade de detecção de apenas 1 dos 2 fótons provenientes da aniquilação (*single*), evento que é facilmente descartado pelo sistema, dado não ser detetada uma coincidência [4] (cf.figura 8).

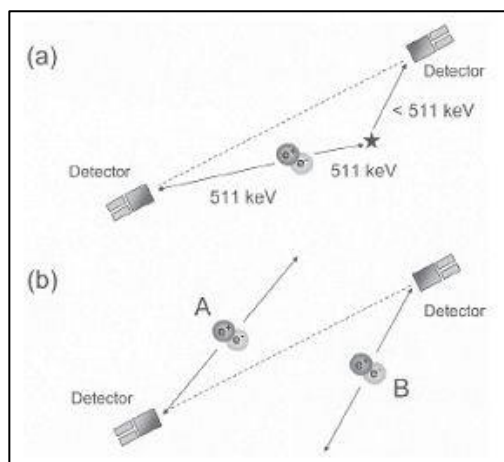


Figura 8 – Detecção de 1 ou 2 fótons [6]

A aquisição de imagens em PET é realizada utilizando tomógrafos contendo múltiplos anéis de detectores (cf.figura 9), sendo estes constituídos por cristais de cintilação acoplados a tubos fotomultiplicadores. Este arranjo de detectores é disposto cilindricamente de forma a detetar os 2 fótons gama emitidos em direções diametralmente opostas. Os tubos fotomultiplicadores convertem, em impulsos elétricos, a luz detetada nos cristais. Estes impulsos serão, posteriormente, processados para determinar o instante de detecção e a energia depositada [4,6,9].

A aquisição das imagens pode ser realizada em modo 2D ou 3D, sendo que a diferença caracteriza-se pela existência ou não, dos *septa* (colimadores) entre os anéis (cf figura 10) [4,6,9].

Com a utilização dos *septa*, alguns eventos provenientes de aniquilações verdadeiras são perdidos pelo que se faz um uso errado de todos os eventos de aniquilação [4,6,9].

Na ausência dos *septa*, como acontece no modo 3D, são consideradas mais LOR's pelo mesmo detetor, o que aumenta a sensibilidade do sistema de aquisição.

Nos tomógrafos atuais, o mais comum é a aquisição em modo 3D [4,6,9].

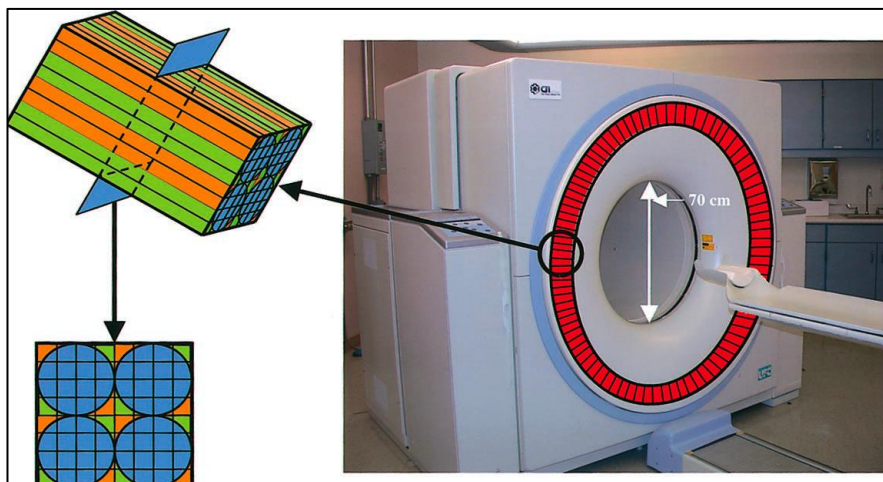


Figura 9-Visualização dos anéis de detetores [6].

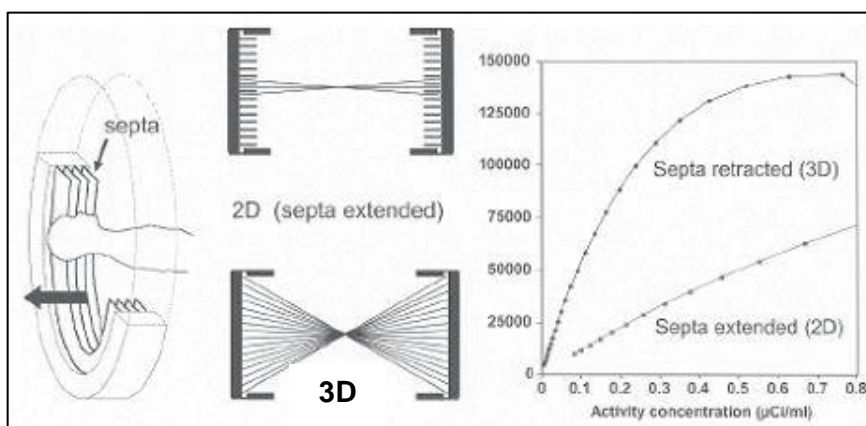


Figura 10 – Modo 2D versus Modo 3D [6].

As imagens de emissão são obtidas entre 45 e 60 minutos após a administração endovenosa do rf. A aquisição das imagens é variável, sendo que cada AFOV (do acrônimo inglês Axial Field of View) pode demorar entre 1 a 5 minutos, dependendo do peso do paciente e da dose administrada [4,6,9].

O armazenamento de dados é realizado no formato de sinograma, tal como se observa nas imagens (cf.figuras 11 e 12) [4,6,9].

No sinograma, as projeções são armazenadas como linhas. Cada linha de um sinograma representa o grupo de LOR's com a mesma orientação angular e cada coluna as LOR's com a distância radial [4,6,9].

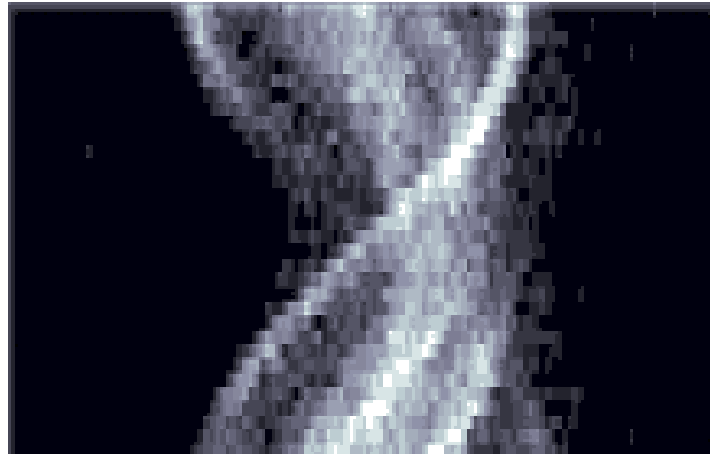


Figura 11 – Sinograma PET [6].

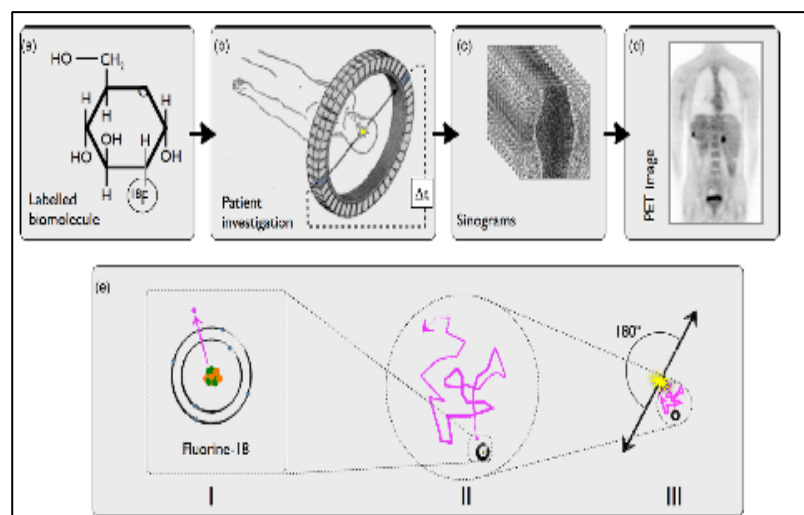


Figura 12 – Resumo do procedimento de todo o processo do exame PET/CT [6]

Por fim, os dados obtidos têm de ser reconstruídos. Com a reconstrução dos dados, pretende-se obter um volume de imagens tomográficas em que cada pixel represente a concentração da atividade que cada porção de tecido possui (*cf.* figura 13) [4,6,9].

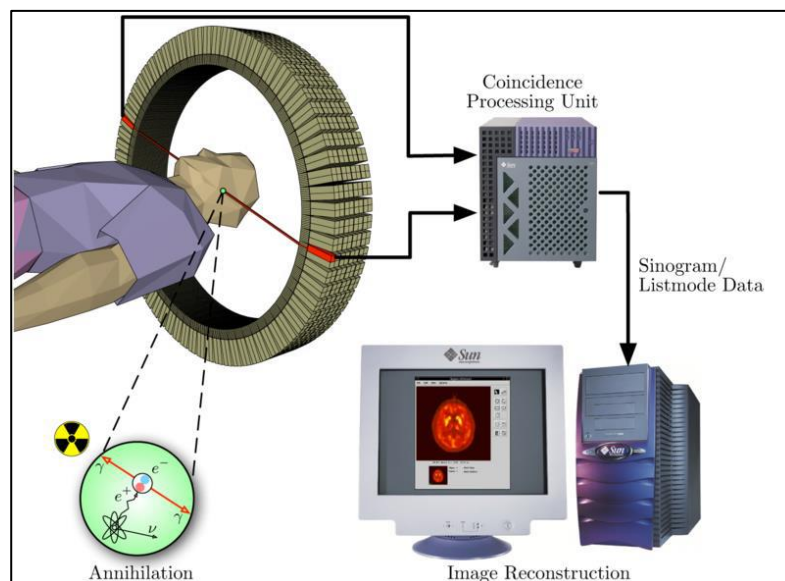


Figura 13 – Resumo do procedimento de todo o processo do exame PET/CT [6]

Quer no modo 2D, quer no modo 3D, a reconstrução pode ser efetuada de forma **analítica** ou **iterativa**, cuja complexidade e sensibilidade varia [4,6,9].

Nos **Métodos Analíticos**, e mais frequente na **reconstrução 2D**, o algoritmo utilizado é o FBP (do acrónimo inglês *Filtered BackProjection*). Trata-se de um dos primeiros métodos utilizados. É um método rápido e fácil de implementar. O princípio básico passa por aplicar um filtro rampa, no domínio das frequências, a todas as projeções (para redução do ruído de alta frequência) seguida da retroprojeção das projeções assim filtradas (*cf.* figura 14). As grandes desvantagens destes métodos é que são pouco flexíveis, e o processo de formação de imagem não é modelizado, isto é as propriedades da imagem (ruído, resolução) não estão otimizadas [4,6,8,9].

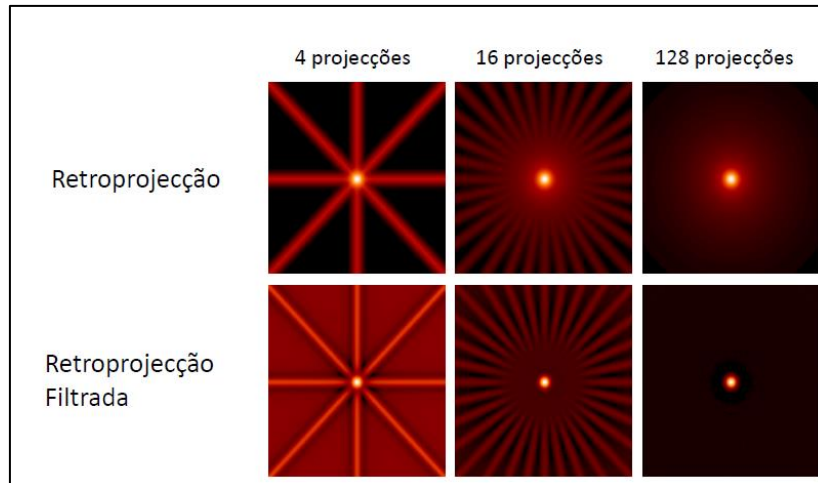


Figura 14 – Retro projecção Vs Retro projecção Filtrada [6]

Nos **Métodos Iterativos**, e mais utilizado na **reconstrução 3D**, o princípio base consiste em maximizar ou minimizar uma função, por vezes denominada de função alvo. Esta função alvo, pode ser alcançada através da repetição dos mesmos processos, isto é de forma iterativa. As grandes vantagens destes métodos é que permitem modelizar de forma precisa o processo de formação de imagem, incluindo o ruído estatístico; e ainda, as correções podem ser incluídas no processo de reconstrução. Tudo isto desencadeia melhoria da imagem, melhoria da detectabilidade e quantificação de lesões. No entanto, são métodos muito mais lentos e, comportamentalmente mais imprevisíveis.

Alguns dos algoritmos utilizados nos Métodos Iterativos são o OSEM (do acrónimo inglês *Ordered Subsets Expectation Maximization*) e o MLEM (do acrónimo inglês *Maximum Likelihood Expectation Maximization*) [6].

Como se verifica na figura 15, quanto maior o número de iterações, melhor a qualidade de imagem mas, claro que não se pode iterar indefinidamente devido à ampliação do ruído [6].

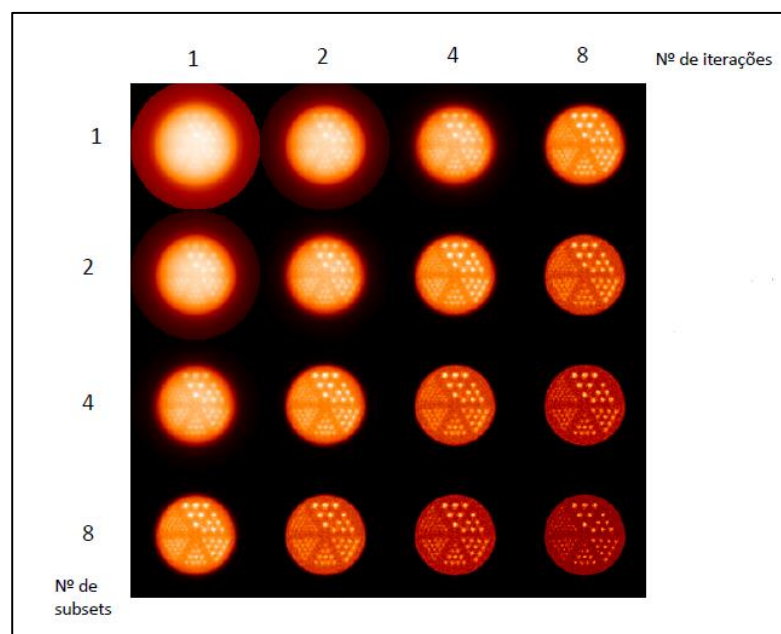


Figura 15 – Efeito do aumento do número de iterações e subsets [6]

Na figura abaixo (cf.figura 16), pode observar-se uma imagem de PET reconstruída por Métodos Analíticos e outra reconstruída por Métodos Iterativos e, a diferença é muito significativa. Com os Métodos Iterativos, a qualidade de imagem melhora significativamente [6].

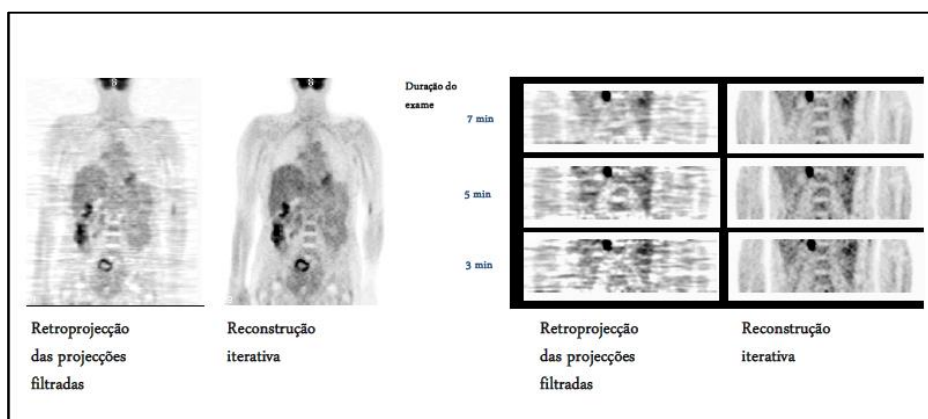


Figura 16 – Métodos Analíticos Vs Métodos Iterativos [6]

A quantificação realizada em imagens de PET tem por base uma estimativa quantitativa do metabolismo da glicose no tumor usando o índice de captação estandardizado, *SUV* (do acrónimo inglês *Standard Uptake Value*). É um parâmetro

baseado no índice de captação medido nas lesões em imagens corrigidas para a atenuação, tendo em conta a dose administrada, o peso paciente, ou superfície corporal, tal como se observa na fórmula mais abaixo [13].

$$SUV = \frac{\text{concentração do tecido (Bq/g)}}{\frac{\text{Dose injectada (Bq)}}{\text{Peso (g)}}}$$

A precisão das medições do *SUV* depende da precisão de calibração do tomografo, da reprodutibilidade dos protocolos clínicos, sendo afetado pela infiltração da dose noutros tecidos, do tempo das imagens após a administração, do tipo de reconstrução de imagem, dos mapas de atenuação utilizados, do tamanho da região de interesse entre outros [13].

Portanto, é importante otimizar ao máximo o protocolo clínico bem como o processamento da imagem, de forma a que o valor de *SUV* seja o mais preciso possível, para que o diagnóstico seja o mais correcto e coerente [13].

2.4 PET CT em Oncologia

A elevada sensibilidade do PET permite detetar precocemente alterações metabólicas e funcionais que precedem alterações estruturais e, conseqüentemente, diagnosticar mais atempadamente massas tumorais. Permite distinguir lesões benignas de malignas, determinar a extensão da doença, detetar doença residual e tumores recorrentes, monitorizar e orientar a terapêutica [12,14].

Tal como já foi referido anteriormente, o rf mais utilizado em Oncologia Médica é o ^{18}F -FDG. O componente não radioativo deste composto, é um marcador metabólico semelhante à glicose [12,14].

As células dotadas de grande capacidade proliferativa expressam mais avidamente o ^{18}F -FDG comparativamente às células normais. A maior atividade metabólica das células cancerosas justifica assim a utilização deste composto no estudo do cancro nas suas várias vertentes: diagnóstico de tumores, estadiamento de

tumores, seguimento, deteção de recidivas ou metástases e, ainda, determinação do valor prognóstico [12,14].

A administração de ^{18}F -FDG é segura, sem efeitos adversos conhecidos. Depois da administração endovenosa, acumula-se de forma fisiológica no cérebro, coração e rins, sendo eliminado por via urinária [12].

A segurança, a eficácia clínica e uma relação custo-benefício equilibrada estão demonstradas para os exames de PET-CT com ^{18}F -FDG nas seguintes indicações clínicas:

Carcinoma do Pulmão: Etiologia dos nódulos solitários do pulmão e, diagnóstico inicial dos tumores do pulmão. Estadiamento inicial e reestadiamento do tumor do pulmão. Monitorização da terapêutica.

Tumores Gastrointestinais:

Tumores do Cólon e Reto: Avaliação do carcinoma do cólon e reto recorrente, no diagnóstico diferencial entre recidiva e fibrose, quando há elevação sustentada dos níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA do acrónimo inglês *Carcinoembryonary Antigen*) e para indicação de ressecção de metástases hepáticas e/ou pulmonares.

Tumores do Esófago: Estadiamento inicial, reestadiamento após terapêutica e deteção de recorrências, locais e à distância. O PET-CT aumenta a especificidade do estadiamento ganglionar (82%) e altera o tratamento em 22% dos casos. A sensibilidade e a especificidade para um estadiamento correto são de 73% e 90%, respectivamente.

Tumores Pancreáticos: Diagnóstico no contexto de pancreatite crónica, e indicação para diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos. Estadiamento dos tumores pancreáticos. Alterações da estratégia de tratamento e monitorização.

Tumores Gastrointestinais do Estroma (GIST do acrónimo inglês *Gastrointestinal Stromal Tumour*): Estadiamento e avaliação precoce da resposta ao tratamento. Monitorização da terapêutica médica.

Tumores Gástricos: Avaliação da resposta ao tratamento. Estadiamento inicial e deteção de recorrências.

Tumores Hepatobiliares: Estadiamento e monitorização da terapêutica, quer dos carcinomas hepatocelulares quer dos colangiocarcinomas.

Melanoma Maligno: Estadiamento inicial. Reestadiamento nas recorrências. A sensibilidade para a detecção de metástases no estadio III é de 94% a 100% e, altera o tratamento em 15,1% dos pacientes.

Linfomas Hodgkin e Não Hodgkin: Estadiamento inicial e avaliação da resposta à terapêutica. Diagnóstico diferencial entre tecido cicatricial e tecido viável no final do tratamento.

Cancro da Mama: Reestadiamento e avaliação da resposta à terapêutica. A utilização do PET-CT para a detecção de recidivas, modifica o tratamento em 40% dos casos.

Tumores da Cabeça e Pescoço: Estadiamento e detecção de recidivas. No estadiamento, a realização deste exame altera o tratamento em 33% dos casos. A sensibilidade e a especificidade para detecção de recidivas são de 93% e 83%, respectivamente, com um valor preditivo de 91%. Monitorização da terapêutica.

Carcinoma Diferenciado da Tireoideia: Estadiamento em doentes com Cintigrafia Corporal negativa e aumento dos níveis séricos da tireoglobulina.

Tumores do Trato Urogenital

Tumores do Testículo: Reestadiamento e avaliação de tumor residual após Quimioterapia (QT).

Tumores de Células Renais e da Bexiga: Têm avidéz variável para ^{18}F -FDG.

Tumores da Próstata: Detecção de recorrências em doentes com elevação do antígeno específico da próstata, PSA (do acrónimo inglês *Prostate Specific Antigen*).

Tumores Ginecológicos: Estadiamento e Reestadiamento dos tumores do colo do útero, do carcinoma do endométrio e do ovário. Detecção de recorrências, especialmente nos tumores do ovário com aumento dos marcadores tumorais séricos. Monitorização da terapêutica.

Outros: A realização de um exame PET-CT é, ainda de considerar no diagnóstico dos tumores de origem desconhecida e dos tumores neuroendócrinos. No que se refere aos tumores cerebrais, o PET-CT tem valor no estadiamento inicial (para planeamento terapêutico e para detetar zonas de maior atividade como guia para biópsia), assim como no diagnóstico diferencial entre recidiva e necrose nos tumores irradiados [12,14].

2.5 Patologias Oncológicas

Esta Investigação, envolveu a realização de estudos dinâmicos em diversas Patologias Oncológicas, nomeadamente: **carcinomas da bexiga, colorretal, endométrio, metástases hepáticas e adenocarcinoma pancreático**. Isto porque, e nomeadamente no caso de carcinomas da bexiga, colorretal e endométrio cuja localização anatómica se encontra próximo da bexiga, pode dificultar a visualização da lesão bem como a sua correta quantificação, devido ao preenchimento vesical (eliminação fisiológica do rf).

Assim, o estudo dinâmico é essencial pois é iniciado em simultâneo com a administração, sendo que a bexiga se encontra o mais vazia possível não existindo atividade vesical nem atividade circundante por parte de outros tecidos. No caso de metástases hepáticas, o estudo dinâmico tem a sua devida importância para diferenciar o maior ou menor grau vascularização das lesões.

Neste capítulo, será realizada uma abordagem relativamente ao cancro e à sua biologia. Posteriormente, é feita uma breve referência a cada Patologia Oncológica envolvida nesta investigação.

O cancro é definido como uma proliferação anormal de células. O organismo humano é constituído por um conjunto de células que formam tecidos e estes órgãos. Normalmente, as células crescem e dividem-se para formar novas células. No seu ciclo de vida, as células envelhecem, morrem e são substituídas por novas células [15].

No entanto, por diversos fatores, este processo pode não decorrer de forma normal e, originam-se novas células sem que o organismo necessite [15].

Este conjunto de células extra forma um tumor. Os tumores podem ser classificados em benignos ou malignos [15].

Todos os tumores benignos e malignos apresentam dois comportamentos básicos:

- Células neoplásicas em proliferação que constituem o parênquima;
- O estroma de sustentação formado por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos [15].

A grande diferença entre tumores benignos e malignos é a existência de metástases nos tumores malignos. A história natural da maioria dos tumores malignos pode ser dividida em 4 fases [15]:

- Alteração maligna na célula alvo, designada de transformação;
- Crescimento das células transformadas;
- Invasão local;
- Metástases à distância.

As metástases são implantes tumorais descontínuos com o tumor primário, podendo disseminar e originar novas lesões em locais diferentes. As metástases classificam uma neoplasia como maligna uma vez que, neoplasias benignas não originam metástases [15].

A existência de metástases é a maior causa de falência terapêutica nos doentes oncológicos e, o principal fator que contribui para a morbidade e mortalidade da doença [15].

A disseminação dos tumores pode ocorrer através de uma das seguintes vias [15]:

- Implante direto nas cavidades corporais ou nas suas superfícies;
- Disseminação linfática;
- Disseminação hematogénica.

Daí que, a doença metastática apresente um impacto bastante significativo no diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença [15].

Uma das questões fundamentais na biologia do tumor prende-se com a compreensão dos fatores que influenciam a sua taxa de crescimento, o papel destes na evolução clínica bem como nas respostas terapêuticas [15].

Quando um tumor sólido é clinicamente detetável, este já completou uma porção importante do seu ciclo de vida. A taxa de crescimento de um tumor é determinada por três fatores importantes [15]:

- Tempo de duplicação das células tumorais;
- Fração das células tumorais que se encontra em divisão celular;
- Taxa com que as células são eliminadas e perdidas na lesão crescente.

Como é óbvio, a taxa de crescimento das células do tumor tem um efeito determinante na suscetibilidade terapêutica. A maioria dos agentes antineoplásicos atua sobre as células no ciclo celular. Por exemplo, um tumor que contém 5% de todas as suas células em divisão celular, é um tumor de crescimento lento [15].

Em geral, a taxa de crescimento dos tumores correlaciona-se com o seu nível de diferenciação e, assim a maioria dos tumores malignos cresce muito mais rapidamente do que as lesões benignas [15].

O objetivo desta Investigação é, através dos estudos dinâmicos, estudar e analisar os valores de Perfusão Tumoral bem como a evolução da vascularização ao longo do tempo. Desta forma, irá compreender-se o comportamento da lesão (maior ou menor vascularização) bem como tentar prever a sua resposta à terapêutica.

Portanto, este é um Estudo Não Compartimental de Compartimentos Não Estantes isto porque, os resultados são ajustados aos dados, não obedecendo a um modelo. Os valores do Índice de Perfusão Tumoral são calculados através de 2 Métodos distintos que tentam realizar aproximações a este Modelo Compartimental Não Compartimentado. Esta temática será, posteriormente abordada no Capítulo 3.

2.5.1 Carcinoma da Bexiga

O carcinoma da bexiga manifesta-se cerca de três vezes mais nos homens do que nas mulheres. Certas substâncias químicas concentram-se na urina e, originam cancro. O ato de fumar é o fator de risco individual mais forte e, causa subjacente de pelo menos metade de todos os novos casos. Os cálculos renais também predis põem para o aparecimento de cancro da bexiga [16].

É comum suspeitar-se de cancro da bexiga pela primeira vez, antes do aparecimento de qualquer sintoma, quando um exame microscópico de rotina deteta glóbulos vermelhos na urina. Os sintomas do cancro de bexiga podem ser idênticos aos da infeção da bexiga (cistite), e ambos os problemas podem apresentar-se juntos. Suspeita-se de um cancro da bexiga quando os sintomas não desaparecem com o tratamento da infeção [16].

2.5.2 Carcinoma colo do útero

O colo interno do útero, ou cérvix, é a extremidade inferior do útero, a qual chega ao interior da vagina. Dos cancros que afetam o aparelho reprodutor feminino, o cancro do colo do útero é o segundo mais frequente entre todas as mulheres e o mais comum entre as mulheres mais jovens. Em geral, afeta mulheres entre os 35 e 55 anos. Este tipo de cancro pode ser provocado por um vírus (o papilomavírus humano) que se transmite através das relações sexuais [16].

Quase 85 % dos cancros no colo do útero são carcinomas de células escamosas que se desenvolvem nas células escamosas planas e semelhantes à pele que revestem o exterior do colo interno do útero. A maioria dos outros cancros desenvolvem-se a partir de células glandulares (adenocarcinomas) ou de uma combinação de diferentes tipos de células (carcinomas adenoescamosos) [16].

2.5.3 Cancro colorretal

Nos países ocidentais, o cancro do intestino grosso e do reto (cancro colorretal) é a segunda causa mais frequente de cancro e, a segunda causa de morte por este grupo de doenças. A incidência começa a aumentar a partir da quarta década de vida e, atinge um máximo entre a sexta e a sétima década. O cancro do intestino grosso (cancro do cólon) é mais frequente em indivíduos do género feminino, enquanto que o cancro do reto é mais comum em indivíduos do género masculino [16].

Os indivíduos com história familiar de cancro do cólon, apresentam maior risco de desenvolver esse tipo de tumores. Uma história familiar de polipose ou uma doença semelhante também aumentam o risco de cancro do cólon. Os pacientes que sofrem de colite ulcerosa ou de doença de Crohn correm, igualmente, um maior risco de desenvolvimento da doença [16].

Normalmente, o cancro do cólon inicia-se como uma inflamação na superfície da mucosa intestinal, ou num pólip. À medida que o tumor cresce, começa a invadir a parede intestinal podendo ocorrer a invasão dos gânglios linfáticos próximos. Dado que, o sangue da parede intestinal passa pelo fígado, o cancro do cólon metastiza precocemente para este órgão, depois de ter invadido primeiramente os gânglios linfáticos adjacentes [16].

2.5.4 Carcinoma do Endométrio

Apesar de ser frequentemente conhecido como cancro do útero, também se denomina carcinoma endometrial porque começa no endométrio (revestimento interno do útero) (cf.Figura 17). É o quarto cancro mais frequente entre as mulheres e, o mais frequente do aparelho reprodutor feminino. Desenvolve-se depois da menopausa, sobretudo nas mulheres entre os 50 e os 60 anos. Pode metastizar tanto de forma local como geral: do útero para o canal cervical, do útero até às trompas de Falópio e aos ovários, pela zona que rodeia o útero, pelos vasos e gânglios linfáticos (sistema linfático), ou através da circulação sanguínea até às partes mais distantes do organismo. O cancro do endométrio é a neoplasia ginecológica mais frequente nos Estados Unidos da América (E.U.A) [16].

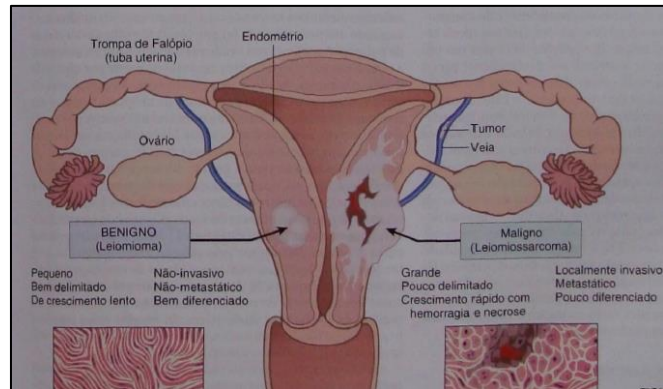


Figura 17 – Carcinoma do Endométrio [15]

2.5.5 Metástases hepáticas

As metástases hepáticas (tumor secundário), é um tumor que se propagou ao fígado a partir de outra parte do corpo [16].

As metástases hepáticas (cf.Figura 18) têm a sua origem mais frequente no pulmão, mama, cólon, pâncreas e estômago. A leucemia e outras formas de cancro das células do sangue, tais como os linfomas, podem afetar o fígado. Por vezes, a descoberta de um tumor hepático metastático é a primeira indicação de que um paciente sofre de um cancro [16].

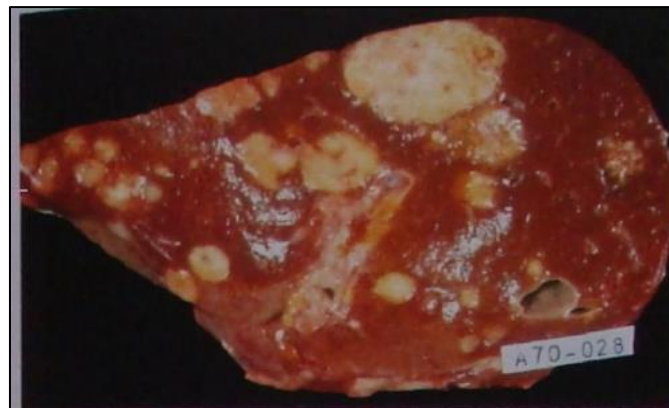


Figura 18 – Fígado Metastizado [15]

2.5.6 Adenocarcinoma Pancreático

O adenocarcinoma do pâncreas é a 4ª principal causa de morte por cancro, nos E.U.A, apresentando uma das mais altas taxas de mortalidade.

Situa-se em 2/3 dos casos na porção da cabeça do pâncreas. Do ponto de vista etiológico, tem-se apontado o tabaco e alimentação rica em proteínas animais como possíveis fatores de risco [16].

Do ponto de vista laboratorial, existem alterações nos parâmetros hepáticos e na glicemia (hiperglicemia) registando-se um aumento, embora não específico, dos valores do CEA [16].

O cancro do pâncreas (*cf.*Figura 19) permanece silencioso até que a sua extensão avance sobre alguma outra estrutura [16].



Figura 19 – Adenocarcinoma Pancreático [15]

3. Estudos Dinâmicos em PET com FDG

3.1 Estudos Dinâmicos

Tal como já referido no ponto anterior, a utilização de PET e PET/CT é muito comum na rotina médica oncológica para o diagnóstico primário bem como para estadiamento, deteção de recidivas e monitorização da terapêutica [17,18].

A sensibilidade reportada na Literatura usando um tomografo PET excede os 91% enquanto que a especificidade é baixa, encontrando-se entre os 65% e os 88% [17,18].

As imagens dinâmicas, em sequência temporal imediatamente após a administração endovenosa do ^{18}F , permitem que o registo da cinética dos radiotraçadores seja realizado ao longo do tempo [18]. Durante o estudo dinâmico, avalia-se o fluxo sanguíneo, a perfusão tumoral, o volume ou pool sanguíneo, o transporte pelas membranas celulares bem como o seu armazenamento celular [18]. A aplicação de imagens dinâmicas está, normalmente, restrita a projetos para investigações científicas uma vez que, a sua concretização exige bastante mais tempo e, pode não ser possível consoante a logística do Serviço de Medicina Nuclear. Para além disso, requer um software de avaliação sofisticado [18].

A análise dos dados farmacocinéticos revela alguns aspetos interessantes acerca do grau tumoral [17]. Existe uma correlação entre a média de captação de FDG expressa em SUV e o grau tumoral ou seja, permite a diferenciação entre lesões menos agressivas e lesões mais agressivas [17,18].

Dependendo da histologia, a captação do FDG e todos os outros parâmetros, podem ser diferentes para os diversos tipos histológicos de tumores [17].

Todos os parâmetros são influenciados pelo tamanho e forma do tumor. Os pixéis localizados no centro do tumor apresentam valores mais elevados, enquanto que para pixéis localizados no bordo da lesão tumoral, a intensidade vai decrescendo [17].

A análise das imagens do estudo dinâmico pode facilitar o diagnóstico uma vez que, delimita pequenas lesões com alto contraste que não são tão facilmente visíveis nas imagens convencionais (realizadas 45/60 minutos após a administração do ^{18}F) devido à grande quantidade de FDG no tecido circundante e/ou devido a uma elevada fração de volume sanguíneo na área alvo [18] tal como se observa na figura 20, em que nas imagens realizadas cerca de 45 minutos após a administração (imagem de corpo inteiro inicial) e na imagem tardia da pelve (cerca de 120 minutos após

administração), demonstram que é muito difícil visualizar a lesão devido à presença de atividade vesical. Na figura 21, é possível verificar a sequência de imagens de um estudo dinâmico, ao 2º, 5º e 10º minutos, em que se verifica que a lesão é facilmente visualizada no 2º e 5º minutos mas, no 10º minuto a lesão já fica oculta devido à atividade vesical. Estes 2 casos retirados de pacientes desta Investigação, demonstram a importância dos estudos dinâmicos, nomeadamente nos primeiros frames, em que a existência de atividade na bexiga é pouca ou nenhuma facilitando a compreensão da localização da lesão

Normalmente, é utilizada uma CT de baixa dose (80Kv e 30 mA), como correção de atenuação para o estudo dinâmico do PET bem como para as imagens de fusão [18].

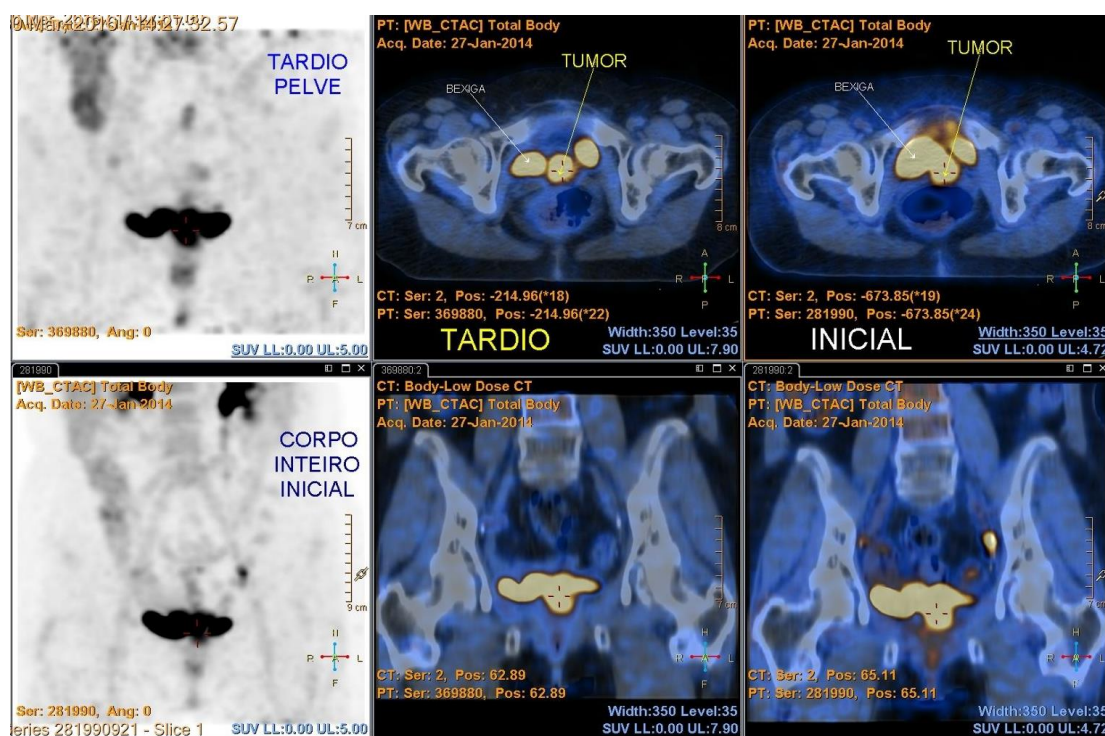


Figura 20 - Estudo de corpo inteiro e tardio em paciente com carcinoma do colo do útero.

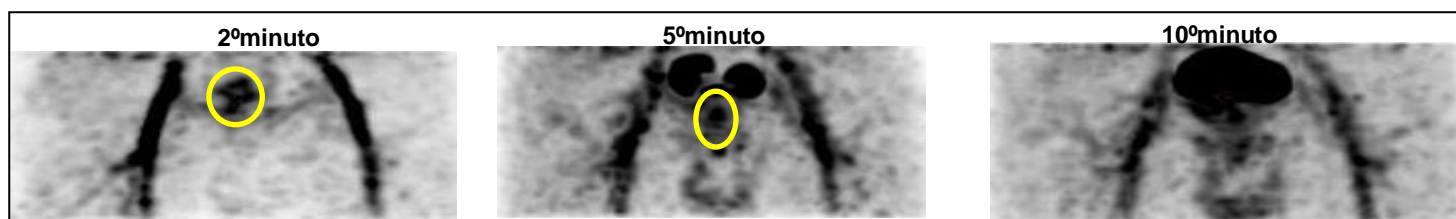


Figura 21 – Sequência de imagens de um Estudo Dinâmico num paciente com carcinoma do reto.

As imagens reconstruídas são convertidas em imagens padronizadas com valores de SUV. O cálculo é realizado usando volumes de interesse (VOI's do acrónimo inglês *Volume of Interest*) na região alvo [18,19].

Os estudos dinâmicos em PET/CT são bastante úteis pois fornecem informações mais detalhadas sobre a distribuição de um traçador na região de interesse ao longo do tempo e, além disso permitem identificar mais facilmente lesões que se encontrem próximas da bexiga, tal como já foi referido anteriormente [18].

Uma das possibilidades que pode facilitar o uso dos estudos dinâmicos na rotina clínica diária num Serviço de Medicina Nuclear será a aquisição de estudos de curta duração [18], isto é, com menos frames. Nesta Investigação, cada estudo dinâmico teve a duração de 10/15 minutos, com 1 minuto por frame, sendo na totalidade 10 ou 15 frames.

A avaliação dos dados quantitativos, nomeadamente o cálculo dos SUV's, é frequentemente utilizada para a monitorização terapêutica permitindo uma avaliação mais precisa. São parâmetros essenciais numa avaliação/reavaliação pré e pós terapêutica [20].

De notar que, a realização de estudos dinâmicos em PET/CT proporciona a possibilidade de quantificação de dados absolutos com base em Métodos Compartimentais e Métodos Não Compartimentais.

Os compartimentos representam os tecidos/órgãos do organismo. Expressam o transporte, ligação, retenção e eliminação dos radionuclídeos no organismo. Cada órgão ou região do organismo, é um compartimento onde é possível simular o comportamento de um rf no corpo humano e, a sua distribuição pelos órgãos em função do tempo. Desta forma, o organismo pode ser visto como um conjunto de compartimentos interligados entre si, em que a taxa de transferências entre os diversos compartimentos depende das características do radionuclídeo incorporado bem como das características de cada órgão [21-24].

É importante referir que, para se saber a concentração de um determinado rf num órgão, é necessário saber a sua concentração no sangue arterial. Para saber a concentração real só é possível, através de uma canulização arterial que é um processo extremamente doloroso e invasivo para os pacientes. Os métodos alternativos para estimar a concentração no sangue arterial são, por exemplo, através da medição da atividade nas carótidas ou ainda, nas artérias aorta e artérias femorais, entre outras regiões de referência [21-24].

Os dados obtidos em PET são compostos por vários sinais sendo que os Métodos Compartimentais permitem isolar o sinal de interesse. Os Modelos Compartimentais são aplicados na quantificação do fluxo sanguíneo, metabolismo cerebral da glicose, utilização cerebral do oxigênio e funcionalidade de neuroreceptores. Medem perfusão, permeabilidade endotelial, fração de volume vascular, transporte através das membranas celulares, ligação específica a recetores, ligação não específica e atividade enzimática [21-24].

Na abordagem Compartimental supõe-se a utilização de uma série de equações para aquele determinado modelo, admitindo que o fármaco se comporta daquela maneira. No entanto, na abordagem dos Modelos Não Compartimentais tal não se verifica. Assume-se que o movimento individual das moléculas do fármaco no organismo é aleatório. Não obedece a nenhum modelo específico. Nestes casos, é utilizado o Método Trapezoidal de Aproximação, que será abordado no capítulo 4, para o cálculo dos parâmetros de interesse, utilizando equações puramente estatísticas e gerais.

O objetivo dos Modelos Não Compartimentais, é definir a qual Modelo Compartimental o fármaco se adapta melhor [24].

Apesar da realização de estudos dinâmicos em PET/CT não ser algo muito utilizado, pelo menos com ^{18}F -FDG, existem estudos realizados que demonstram a sua mais valia.

Um estudo realizado por Antonia *Dimitrakopoulou et al.* [25] demonstrou que a diferenciação de malignidade de sarcomas de tecidos moles foi melhorada utilizando os parâmetros cinéticos. Este estudo demonstrou que, os parâmetros cinéticos devem ser preferencialmente utilizados para a monitorização de pacientes com sarcomas de grau III. A análise visual apresenta uma baixa especificidade em contraste com a avaliação dos parâmetros cinéticos que fornecem mais informação e, permitem a particular distinção entre sarcomas de grau I e grau III, cujo valor preditivo positivo foi superior a 80% [25].

Segundo outro estudo de *Schwarzbach et al.* [25], consoante a histologia do tumor a captação de ^{18}F -FDG e, a fosforilação podem ser muito diferentes para os diversos subtipos histológicos. Segundo o estudo realizado por estes Investigadores, o uso dos parâmetros cinéticos obtidos através dos estudos dinâmicos permitem obter mais informação acerca da farmacocinética do ^{18}F -FDG do que o SUV de uma única aquisição [25]. Portanto, uma vez mais, a realização de estudos dinâmicos é essencial para um diagnóstico mais preciso.

No entanto, as melhorias técnicas nos equipamentos, tais como a potência do computador, aquisição de dados mais rápida devido à nova geração de tomógrafos PET/CT com melhores materiais detetores e, a possibilidade de realização de imagens dinâmicas com mais do que um *AFOV* assim como a evolução de novos softwares, irá facilitar esta etapa [18]. De notar que, estão a ser estudados novos protocolos de aquisição de imagens dinâmicas ao longo de mais do que um *AFOV*. É um passo importante, pois permite a análise de uma maior área, não se restringindo a apenas um órgão [18].

A utilização de protocolos de curta duração (estudos dinâmicos com menos frames), são mais vantajosos na rotina clínica diária.

3.2 Motivação

Este trabalho surgiu da necessidade de tentar compreender e investigar as vantagens, e a mais valia da realização de estudos dinâmicos em PET/CT com ^{18}F -FDG em diversas patologias oncológicas.

O que está presente na Literatura, em relação a esta temática, encontra-se mais restrito a protocolos de investigação ou referente a outros radiotraçadores, como por exemplo o ^{18}F -Colina, muito comum no estadiamento e prognóstico do carcinoma da próstata. A realização de estudos dinâmicos com ^{18}F -Colina tem como objetivo principal a avaliação da próstata, assim como de gânglios que se localizem na sua proximidade. Uma vez que este órgão encontra-se numa região anatómica próxima da bexiga, a realização de imagens mais tardias dificulta a sua visualização devido à atividade circundante por parte de outros órgãos, principalmente da bexiga, devido ao conteúdo vesical. Desta forma, e com o estudo dinâmico, pelo fato de não existir atividade vesical na bexiga nem noutros órgãos, é possível visualizar/avaliar a próstata numa fase inicial.

O fato de poder contribuir para responder a uma necessidade clínica é, por si só, uma motivação mais do que suficiente para levar este projeto avante, no sentido em que se poderá contribuir para uma melhoria/otimização de protocolos clínicos que consequentemente trará melhoria e precisão no diagnóstico clínico, podendo igualmente influenciar a decisão terapêutica e/ou o prognóstico da doença.

Para além disto, pode acrescentar-se que a junção de dois temas tão atuais, importantes e presentes hoje em dia, como a Oncologia e o PET/CT, são grandes motivações para a elaboração deste projeto.

3.3 Metodologias de Abordagem

Esta investigação, pretende explorar a realização de estudos dinâmicos em PET/CT, fazendo uma avaliação dos SUV's ao longo do tempo, no sentido de perceber se o tumor apresenta um comportamento mais ou menos vascularizado e ainda calcular o seu Índice de Perfusão Tumoral através de 2 métodos distintos, tentando compreender qual o intervalo de valores em que os tumores responderão melhor ao tratamento de RT, uma vez que a perfusão tumoral é um parâmetro fundamental e que muito contribui para “decidir” o sucesso da terapêutica.

Basicamente, a hipótese desta Investigação supõe que, tumores com maior perfusão (maior vascularização) respondem melhor à terapêutica do que tumores com menor perfusão (menos vascularizados)

O procedimento desta Investigação baseia-se no seguinte:

- Restringiu-se um **grupo de patologias** oncológicas em que se inclui: carcinoma da bexiga, carcinoma colorretal, carcinoma do endométrio, metástases hepáticas e adenocarcinoma pancreático;

- Criaram-se **dois grupos de pacientes**: Tumores Primários e Tumores Secundários, subdividindo em pacientes que não realizaram Quimioterapia (QT) antes do PET/CT e, pacientes que realizaram tratamento com QT antes do PET/CT;

- Realizaram-se **estudos dinâmicos** com cerca de 10/15 frames (decisão tomada consoante a dinâmica e o fluxo de trabalho), com cerca de 1 minuto por frame ou seja, cada estudo dinâmico teve a duração de 10/15 minutos. Antes do início do estudo dinâmico, é adquirida uma CT de baixa dose para facilitar o posicionamento do local a estudar. O estudo é constituído apenas, por 1 AFOV, e a administração do ^{18}F ocorre 1 minuto após o início da aquisição PET do estudo dinâmico. Na fase final do estudo, é realizada outra CT;

- Após finalização das imagens, **analisaram-se os valores de SUV's** do estudo dinâmico;

- Para avaliação dos SUV's nos estudos dinâmicos, foram desenhadas **regiões de interesse** (ROI's, do acrónimo inglês *Region of Interest*), na **artéria aorta** no caso de metástases hepáticas e adenocarcinoma do pâncreas, permitindo saber a concentração do ^{18}F no sangue arterial, ao longo das diferentes frames; Já nas restantes patologias, as ROI's foram desenhadas nas **artérias femorais** (direita e esquerda); (cf.Figura 22)

-Posteriormente, é igualmente desenhada uma **ROI na lesão tumoral** e avaliado o valor de SUV máximo ao longo dos frames;

-Todos os dados (quer os valores de SUV máximo das artérias como o valor de SUV máximo das lesões) foram introduzidos no excel, e construíram-se **gráficos de atividade/tempo** em que no eixo das abcissas (X) se encontra o número de frames (tempo) e, no eixo das ordenadas (Y) os valores de SUV;

-Realizou-se uma visualização gráfica do estudo, e verificou-se o local onde ocorre a interseção das diferentes curvas, que será útil para o **cálculo do valor do Índice de Perfusão Tumoral**, segundo os métodos aplicados que serão descritos mais à frente.

A metodologia aplicada baseia-se na definição de dois métodos para o cálculo do Índice de Perfusão Tumoral bem como a sua comparação através do Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland, permitindo verificar qual dos 2 métodos o mais influenciável.

O **Método A**, designado de Método Trapezoidal de Aproximação, permite calcular os valores de Índice de Perfusão Tumoral através do cálculo da área debaixo das curvas até ao momento da interseção da curva tumoral com a curva das artérias, e o **Método B**, que permite o cálculo do Índice de Perfusão Tumoral através da razão do pico máximo de SUV quer da área perfusional tumoral como do fluxo de fornecimento arterial, até ao momento de interseção da curva da lesão tumoral com a curva arterial. Estes Métodos serão melhor descritos no capítulo da Metodologia.

Através do Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland, comparou-se o Método A e o Método B; Através de um método de comparação de resultados de acordo com o logaritmo da regressão linear, calculou-se o coeficiente de correlação linear (p), permitindo saber se a correlação entre os dois métodos é positiva, negativa ou simplesmente inexistente. Se (p)= 1, a correlação é perfeita e positiva, se (p)= -1, a correlação é perfeita e negativa, (p)= 0 significa que não existe correlação.

Posteriormente à obtenção dos Índices de Perfusão Tumoral, a finalidade será compreender se tumores com Índices de Perfusão Tumoral mais elevados respondem de forma positiva à terapêutica e, se tumores com Índice de Perfusão Tumoral inferior não obtém uma resposta tão favorável ao tratamento de RT.



Figura 22 – Análise dos SUV's nos Estudos Dinâmico

4. Materiais e Métodos Utilizados

4.1 Materiais

Para a realização deste estudo, foram recolhidos dados de 19 pacientes, sendo 10 do género feminino e 9 do género masculino. Destes pacientes, cerca de 10 realizaram QT antes do estudo de PET/CT e, os restantes 9 não realizaram nenhum tipo de tratamento. De notar que, os dados foram recolhidos desde Setembro 2013 até Dezembro de 2014 e, o número de pacientes era bastante superior, próximo de 80. O fato de ter havido um número mais restrito deve-se aos fatores que limitaram a sua utilização para esta investigação, nomeadamente uma administração menos correta, entre outros parâmetros que alteram as características ideais do estudo dinâmico, consequentemente os gráficos obtidos e o posterior cálculo dos parâmetros de interesse. Por exemplo, uma administração mais lenta já não permite visualizar a chegada do r_f logo no primeiro minuto do estudo. Tal como já foi referido, a administração deve ocorrer 1 minuto depois do início do estudo dinâmico. Este foi um dos motivos que levou a um número mais restrito de pacientes entre outros fatores que, serão discutidos posteriormente.

O equipamento PET/CT utilizado é um equipamento PET/CT Gemini TF da marca Philips idêntico ao da Figura 4.

O processamento das imagens foi realizado numa estação de processamento de trabalho da Philips. Ao longo do capítulo, serão apresentadas imagens com exemplos do processamento. Todos os procedimentos foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear-Radiofarmacologia do “Champalimaud-Centre for the Unknown” da Fundação Champalimaud com a orientação do Professor Doutor Durval Costa.

Para a análise dos dados obtidos e cálculo do Índice de Perfusão Tumoral, foi utilizado o Microsoft Excel. Para além disto, foi necessário ter conhecimento dos Modelos Compartimentais e Modelos Não Compartimentais assim como dos Métodos de aproximação dos cálculos realizados nos Métodos Não Compartimentais, ou seja, o Modelo Trapezoidal de Aproximação que será posteriormente, referenciado nos próximos capítulos.

4.2 Métodos Utilizados

Durante o estudo dinâmico é realizada uma CT inicial, sem existência de atividade vesical na bexiga do paciente. Posteriormente, segue-se a aquisição de PET com cerca de 10/15 frames (1 minuto por frame) e, posteriormente segue-se outra CT no final da aquisição.

As imagens de estudo dinâmico foram visualizadas, ajustada a escala de cores (cf.Figura 23 e 24) e, consoante a zona de interesse a estudar, desenharam-se ROI's em todos as frames. Na maioria dos casos, por se tratar de estudos dinâmicos da região pélvica, as ROI's foram criadas nas artérias femorais (região de referência) e avaliou-se o valor de SUV máximo ao longo do tempo, em todos os frames. As ROI's são circulares e, podem ter de ser ajustadas ao longo dos frames, nomeadamente no caso das lesões. Nas artérias, tenta-se que idealmente sejam iguais ao longo de todos os frames. No caso da realização de estudos dinâmicos na região abdominal, as ROI's foram desenhadas na artéria aorta (cf.Figura 25).

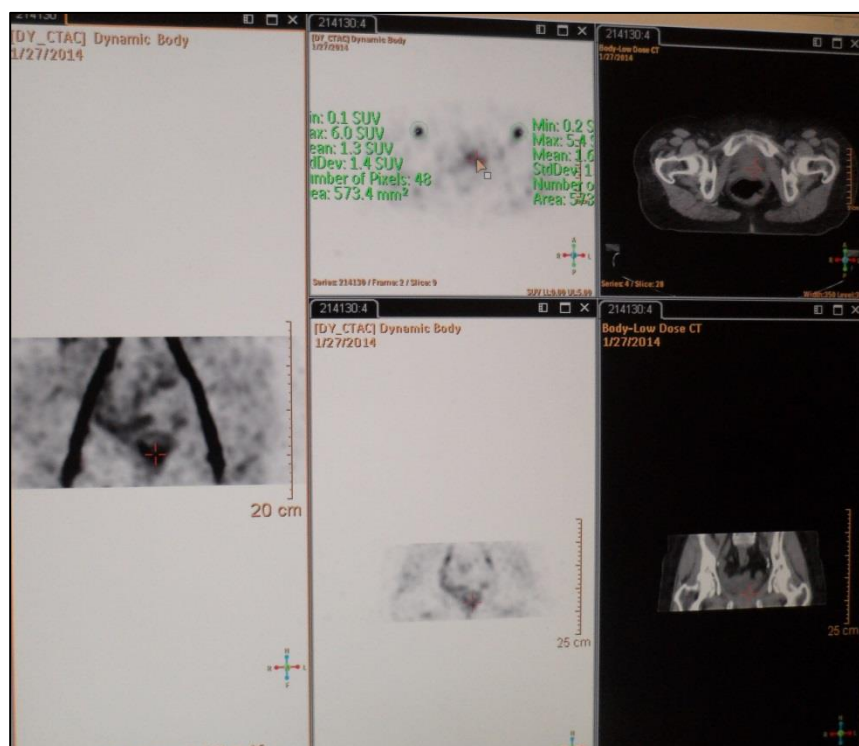


Figura 23 – Análise dos SUV's nas artérias femorais.

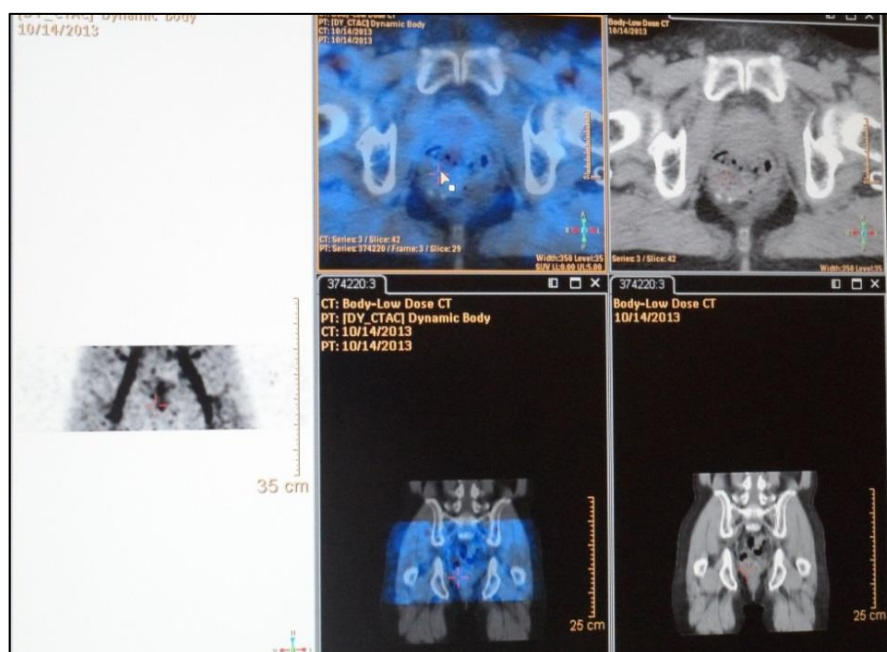
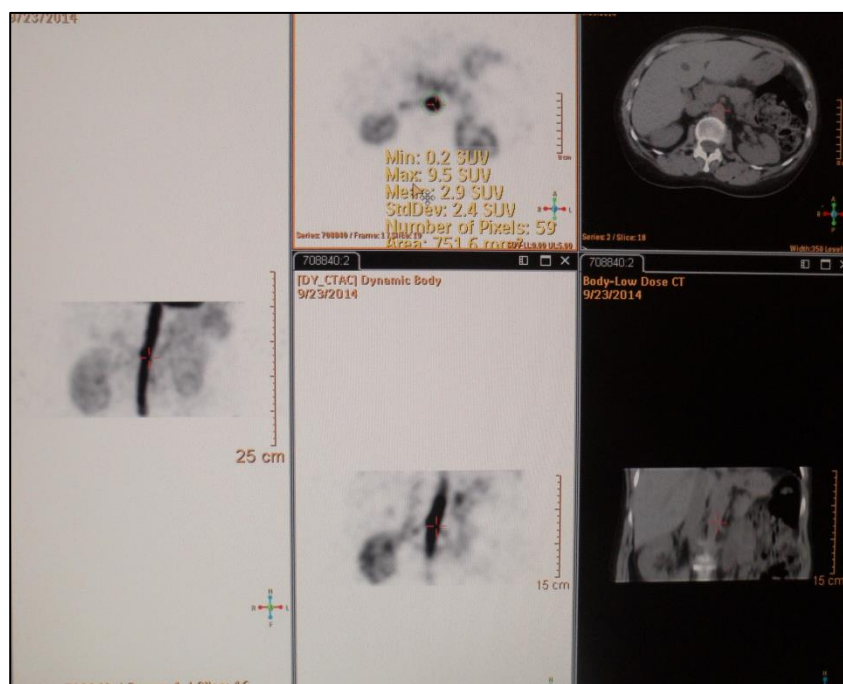


Figura 24 – Identificação da lesão tumoral.



Nesta investigação, criaram-se dois grupos de estudos que posteriormente se subdividem em pacientes que recebem tratamento de QT e pacientes que não recebem tratamento de QT, tal como se observa na tabela 1.

1-Tumores Primários	2-Tumores Secundários
Receberam Tratamento de QT	Receberam Tratamento de QT
Não receberam Tratamento de QT	Não receberam Tratamento de QT

Tabela 1 – Esquematização dos grupos de estudos da Investigação.

Os dados foram analisados em Excel através da criação de gráficos que permitem avaliar a diferença de valores de SUV máximo ao longo do tempo. Depois disso, foram calculados os valores de Índice de Perfusão Tumoral através dos 2 métodos a referir seguidamente e posteriormente comparados com o Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland.

Para retirar conclusões, os valores de Índice de Perfusão Tumoral, bem como outros parâmetros metabólicos como o volume metabólico, o valor de SUV máximo, e a resposta à terapêutica foram comparados. O objetivo é perceber se tumores com maior Índice de Perfusão Tumoral, assim como os restantes parâmetros metabólicos, obtém uma melhor resposta à terapêutica.

Cada estudo foi analisado através da tabela de valores de SUV máximo vs frame (tempo), e respetivo gráfico onde se visualiza a evolução da vascularização. O objetivo é perceber como evolui a vascularização (perfusão) do tumor ao longo do tempo.

Tal como referido, foram utilizados 2 métodos distintos para o cálculo do Índice de Perfusão Tumoral: o **Método A** (Método Trapezoidal de Aproximação) e o **Método B**, método de aproximação através da razão dos valores do pico máximo dos SUV's quer do fluxo arterial quer da lesão tumoral.

O **Método A**, Método Trapezoidal de Aproximação, é a razão entre a área perfusional do tumor (área debaixo da curva até ao momento em que as curvas se cruzam) e área do fluxo de fornecimento arterial (área debaixo da curva da artéria até ao momento do cruzamento das curvas). Pode dizer-se que a área debaixo da curva, é a área entre a curva e o eixo das abcissas. Por norma, a área abaixo da curva é calculada usando integrais [27,28]. No entanto, o Microsoft Excel não tem essa função mas é possível calcular dividindo a curva, todas tendendo para um segmento de linha. Essas pequenas curvas formam trapezóides (*cf* Figura 26). Depois de calcular a área de cada um desses trapezóides, soma-se e obtém-se a área total [27,28].

A área de cada trapezóide é obtida através da seguinte fórmula [27,28]:

$$(Y1+Y2)/2 \times (X2-X1)$$

Em que:

Y1 – valor de SUV máximo num determinado momento 1 (até ao momento do cruzamento das curvas)

Y2 – valor de SUV máximo num determinado momento 2 (até ao momento do cruzamento das curvas)

X1 – tempo (em minutos) num determinado momento 1 (até ao momento do cruzamento das curvas)

X2 – tempo (em minutos) num determinado momento 2 (até ao momento do cruzamento das curvas)

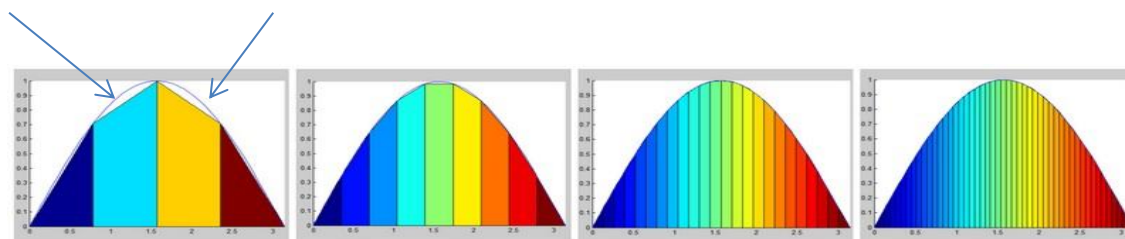


Figura 26 – Cálculo da área abaixo da curva através do Método Trapezoidal de Aproximação [27,28].

O Índice de Perfusão do Tumor e de acordo com o que vem descrito na literatura, foi calculado, tendo em conta o Método A, através da seguinte forma [17-20]:

$$\text{Método A (Índice de Perfusão Tumoral)} = \frac{\Sigma \text{Área Perfusional do Tumor}^*}{\Sigma \text{Área de Fluxo Arterial}^*}$$

*Área debaixo da curva até ao momento em que as curvas se cruzam.

De notar que, no caso dos estudos dinâmicos na zona pélvica, o Índice de Perfusão Tumoral é calculado tendo em conta o fluxo da artéria femoral direita e esquerda.

O **Método B**, permite calcular o Índice de Perfusão Tumoral através da razão entre o pico máximo, em SUV, da curva tumoral e da curva de fornecimento arterial, até ao momento em que as curvas se cruzam. A fórmula utilizada é a seguinte:

$$\text{Método B (Índice de Perfusão Tumoral)} = \frac{\text{Pico Máximo SUV Curva Tumoral}^*}{\text{Pico Máximo SUV Curva Arterial}^*}$$

*Pico máximo até ao momento em que as curvas se cruzam.

Para se compreender como são realizados os cálculos e, tal como se verifica no gráfico 1, o primeiro passo é identificar onde as 3 curvas (no caso de estudos dinâmicos na zona pélvica) ou as 2 curvas (no caso de estudos dinâmicos na zona abdominal) se intersectam. Posteriormente, o passo seguinte é calcular a área debaixo da curva até esse ponto de interseção, quer da curva arterial como da lesão, no caso do Método A, calculando a razão entre as áreas. No caso do Método B, é necessário identificar o pico máximo de SUV quer da curva arterial como da lesão, até ao local onde ocorre a interseção das curvas e calcular a razão entre ambos.

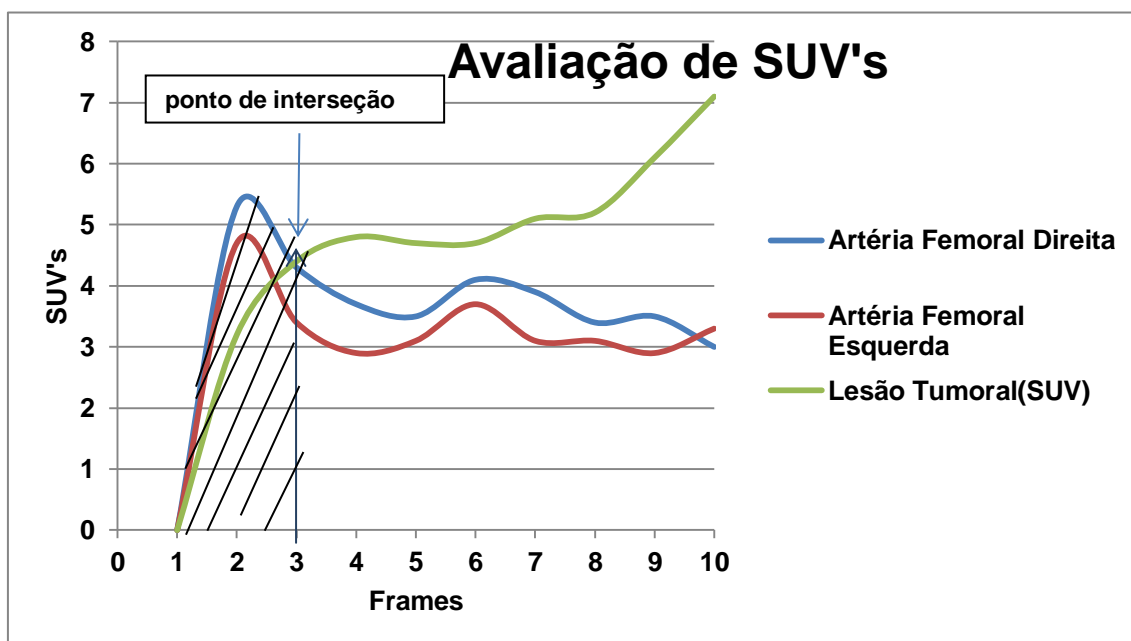


Gráfico 1 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda). Exemplificação para o cálculo do Índice de Perfusão

Claro que, em ambos os métodos existem erros associados. São aproximações à realidade! No caso do método A, o Método Trapezoidal de Aproximação, são formados trapézoides que permitem o cálculo de diferentes áreas. No entanto, ao formar os trapézoides existem porções que não são contempladas para o cálculo da área, tal como se verificou na figura apresentada anteriormente (*cf.* Figura 26 (ver seta), o que leva a que os valores obtidos sejam aproximações.

Claro que, é fácil compreender que, se os estudos dinâmicos forem realizados com maior número de frames será possível conhecer melhor o comportamento da curva (comportamento da lesão tumoral), diminuindo o erro associado e, aproximando os cálculos cada vez mais do valor real.

Em relação ao Método B, mantém-se o mesmo problema. São aproximações, até porque este método não exige muitos cálculos e, entra apenas em consideração com 2 valores para obter o Índice de Perfusão Tumoral.

5.Resultados

Neste ponto, serão apresentados os gráficos obtidos que, demonstram a evolução da vascularização da lesão tumoral ao longo do tempo.

Tal como já foi explicado, os resultados estão divididos em 2 grupos: **Tumores Primários** e **Tumores Secundários**, sendo que cada um destes se subdivide em **Pacientes Tratados** e **Pacientes Não Tratados**. Esta divisão e subdivisão foi baseada no fato de tumores primários e tumores secundários poderem apresentar diferenças, ou não, na vascularização ao longo do tempo, sendo este um parâmetro importante em termos de cálculos para o Índice de Perfusão Tumoral e, para a compreensão do sucesso do tratamento de RT.

O fato dos pacientes já terem recebido tratamento, nomeadamente tratamento de QT poderá de igual forma alterar a vascularização do tumor, quer seja um tumor primário ou secundário.

Desta forma, os estudos dinâmicos permitem uma melhor avaliação e, compreensão do comportamento tumoral pois numa fase inicial, ainda não existe captação por parte de tecidos circundantes, o que dificulta muitas vezes a avaliação das lesões.

São apresentados os resultados dos valores do Índice de Perfusão Tumoral com base nos 2 Métodos e, posteriormente são comparados através do Método de Comparação de Métodos de Altman&Blond, de forma a perceber qual dos Métodos mais influenciáveis para o cálculo do Índice de Perfusão, porque tal como qualquer método, existem erros associados e métodos mais acertivos que outros. Esta temática, será posteriormente discutida no capítulo da discussão.

5.1 Avaliação de Resultados

5.1.1 Tumores Primários em Pacientes que realizaram QT

Dos 19 pacientes incluídos na Investigação, 9 pertencem ao grupo de Tumores Primários que realizaram QT previamente à realização do PET/CT.

Seguidamente, são apresentados os gráficos referentes ao estudo dinâmico desses 9 pacientes.

A tabela 2 apresenta os resultados do Índice de Perfusão Tumoral para cada caso.

Doente nº1: Neoplasia do reto.

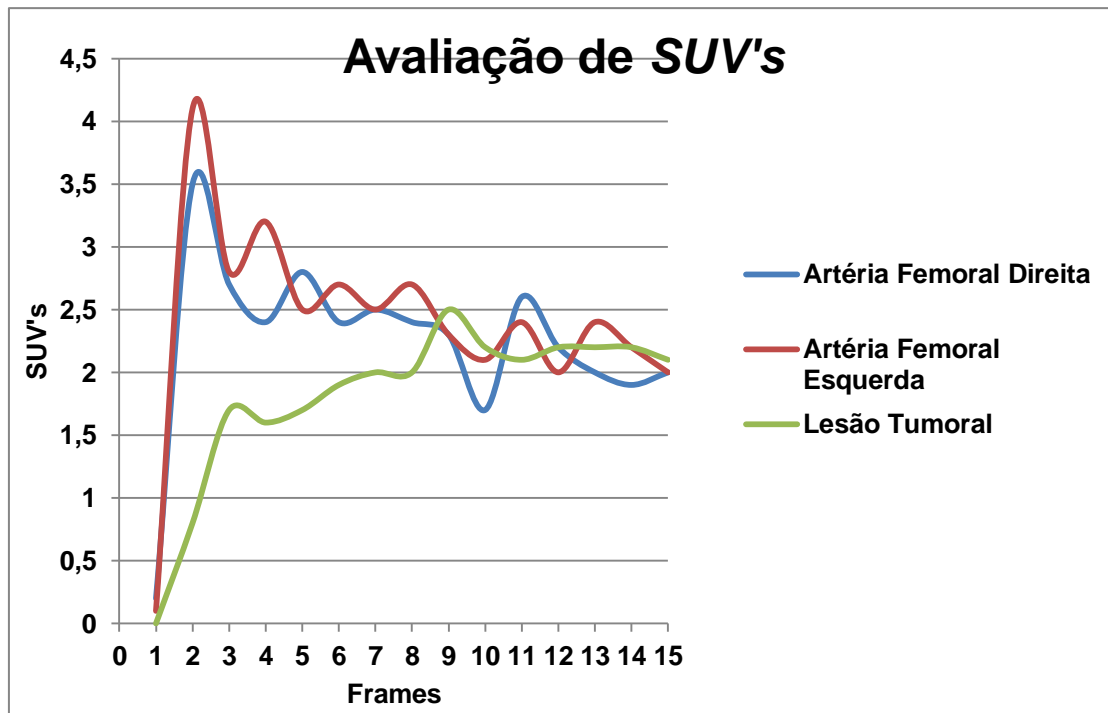


Gráfico 2 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Neste caso, os valores de SUV máximo da lesão tumoral vão aumentando ao longo do estudo dinâmico, sensivelmente até ao 9º minuto. Posteriormente, ocorre uma ligeira diminuição dos valores mantendo-se praticamente constante até ao último minuto do estudo dinâmico.

A lesão tumoral apresenta um comportamento de aumento de vascularização que acaba por ser constante nos últimos frames do estudo.

Doente nº2: Recorrência local de carcinoma do reto.

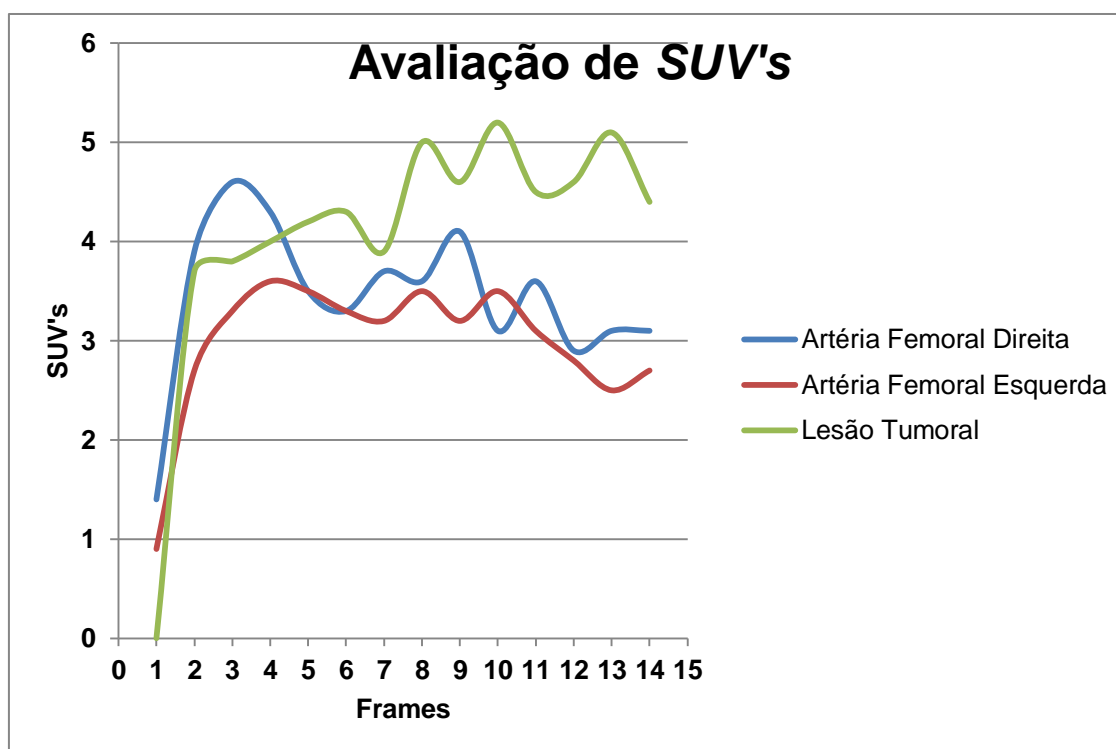


Gráfico 3 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Neste caso, a lesão tumoral apresenta um pico máximo entre o 1º e 2º minutos aumentando, posteriormente, de forma ligeira até ao 6º minuto. Ao entrar no 7º minuto do estudo dinâmico, sofre uma ligeira redução. Posteriormente, no 8º minuto aumenta gradualmente até ao final do estudo demonstrando ligeiras oscilações.

Nota-se que, os valores de SUV máximo da lesão tumoral ultrapassam, rapidamente, os valores de SUV máximo da artéria femoral esquerda numa fase inicial. Isto significa que, todo o sangue arterial proveniente da artéria femoral esquerda vai vascularizar a lesão, pelo que este tumor é altamente vascularizado.

Conclui-se que esta lesão apresenta um comportamento altamente vascularizado, que aumenta ao longo do tempo.

Doente nº3: Carcinoma do canal anal.

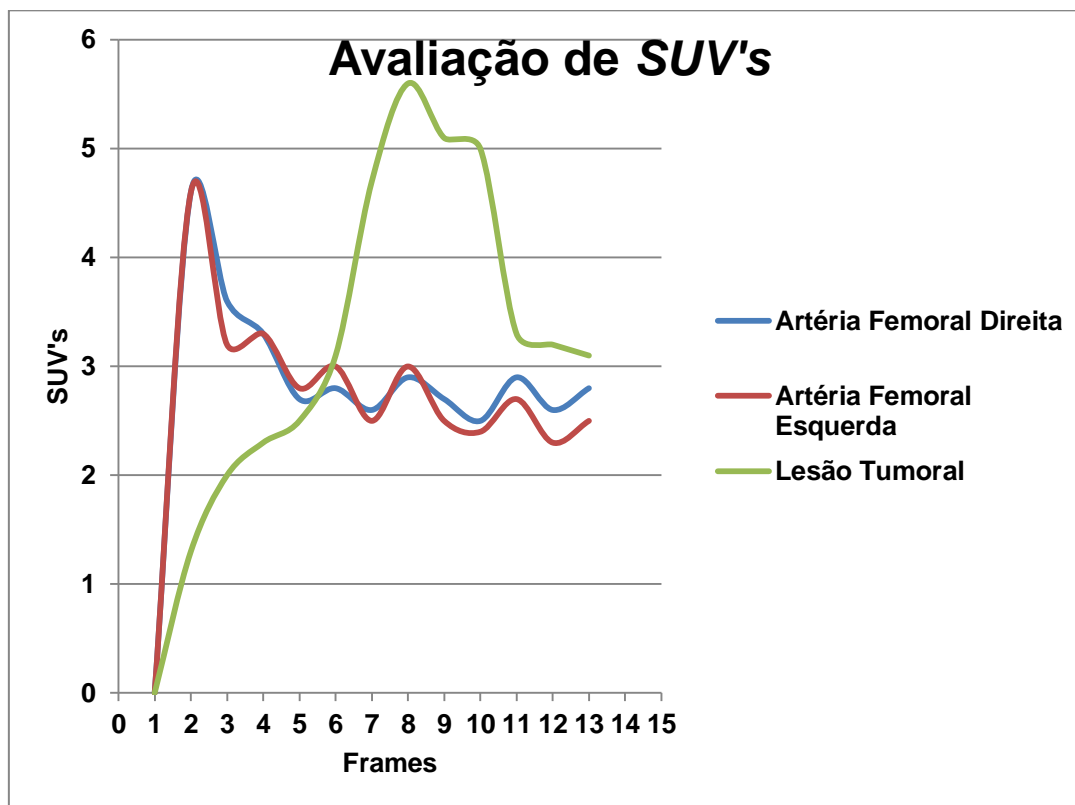


Gráfico 4 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Observando o gráfico nº3, verifica-se que tanto o fluxo da artéria femoral direita como o fluxo da artéria femoral esquerda, apresentam um comportamento semelhante. A vascularização da lesão tumoral vai aumentando de forma gradual até ao 6º minuto do estudo dinâmico, momento em que as curvas se interseitam. Posteriormente, sofre um aumento muito elevado no 7º minuto do estudo e que se mantém até ao 9º minuto. Este aumento da curva da lesão tumoral pode ter ocorrido devido a uma proximidade ao conteúdo vesical, sobrevalorizando os valores de SUV da lesão.

Seguidamente, os valores decrescem e o comportamento da lesão mantém-se constante até ao final do estudo.

Doente nº4: Adenocarcinoma do reto.

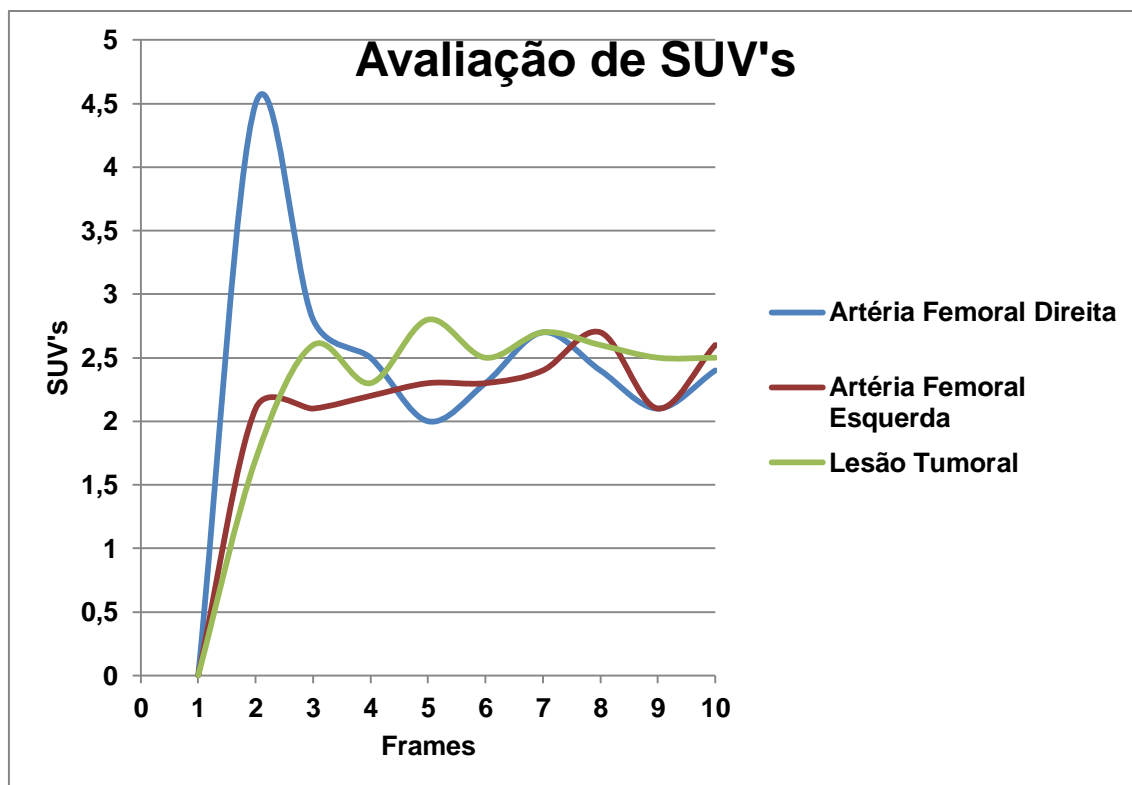


Gráfico 5 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Neste caso, e observando o gráfico nº5, observa-se que o aporte sanguíneo da artéria femoral direita apresenta um pico bastante superior à da artéria femoral esquerda que, apresenta um comportamento mais constante. Aqui se verifica a diferença de fluxo sanguíneo que, pode ser por diversos fatores como por exemplo, aterosclerose.

A lesão tumoral apresenta um comportamento de aumento de vascularização ao longo do tempo, mantendo-se constante, praticamente em linha reta, nos últimos frames do estudo dinâmico.

Doente nº5: Adenocarcinoma moderadamente diferenciado do reto.

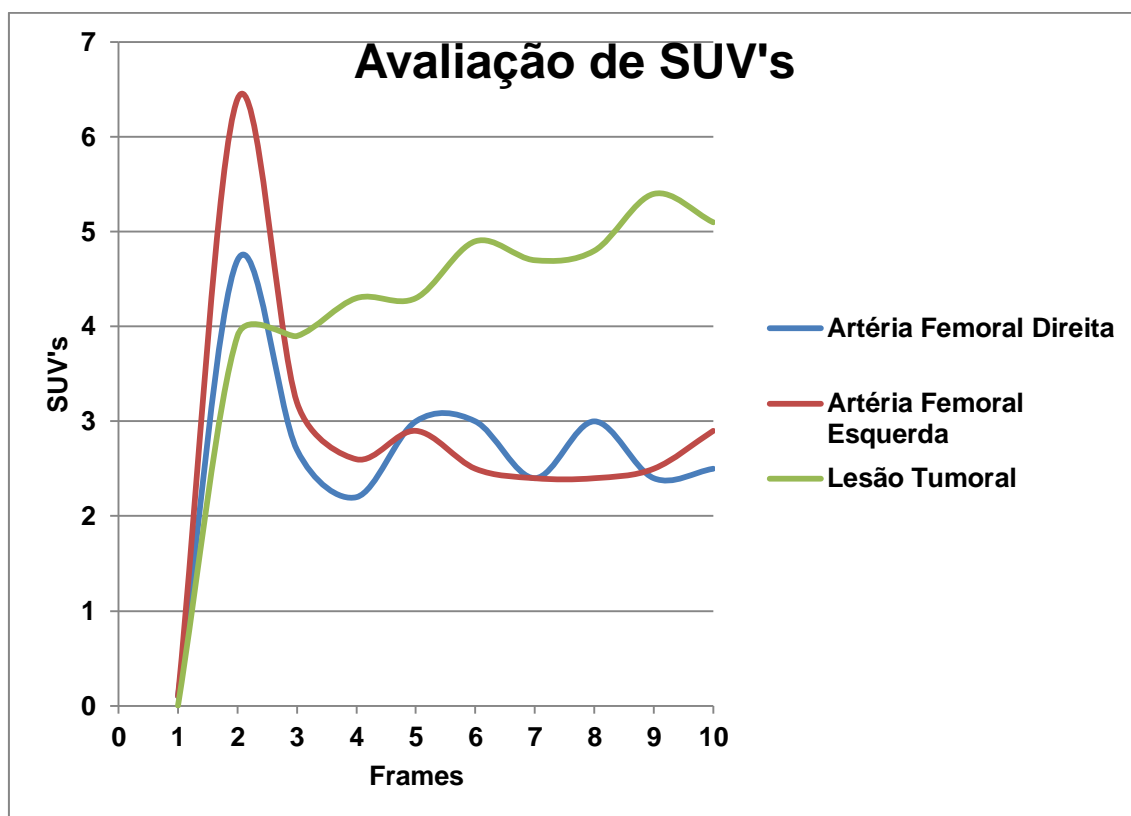


Gráfico 6 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Inicialmente, nos primeiros frames do estudo dinâmico, observa-se que a artéria femoral esquerda apresenta um comportamento de aumento de aporte sanguíneo superior à artéria femoral direita.

A lesão tumoral apresenta um aumento grande de vascularização entre o 1º e 2º frames. Posteriormente, vai aumentando gradualmente até ao final do estudo dinâmico.

Doente nº6: Tumor Pancreático.

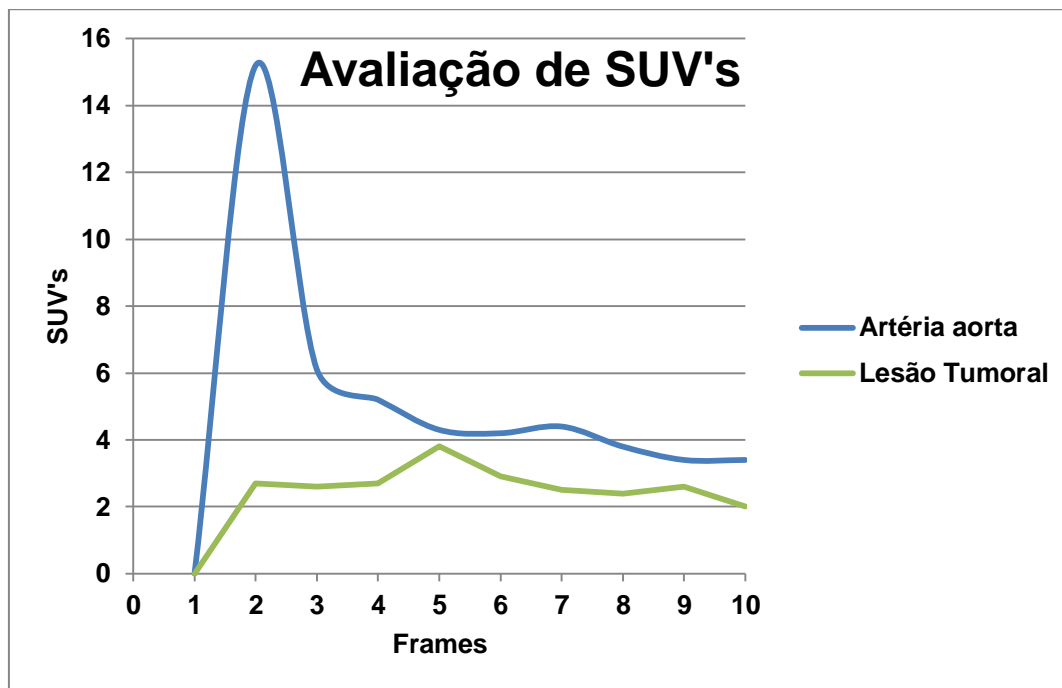


Gráfico 7 - Estudo Dinâmico. Avaliação do SUV Máximo na artéria aorta e na lesão tumoral.

Nesta situação, o estudo dinâmico foi realizado na zona abdominal devido à localização do tumor na região do pâncreas.

Da observação do gráfico, é possível inferir que o valor de SUV máximo da artéria aorta apresenta um pico entre o 1º e 3º frames mantendo-se praticamente constante até ao final do estudo dinâmico.

A lesão tumoral apresenta, praticamente, o mesmo comportamento ao longo de todo o estudo. Verifica-se que é um comportamento de uma lesão pobremente vascularizada, o que é corroborado com os valores de Índice de Perfusão Tumoral obtidos.

Doente nº7: Adenocarcinoma do pâncreas submetido duodenopancreatetomia cefálica.

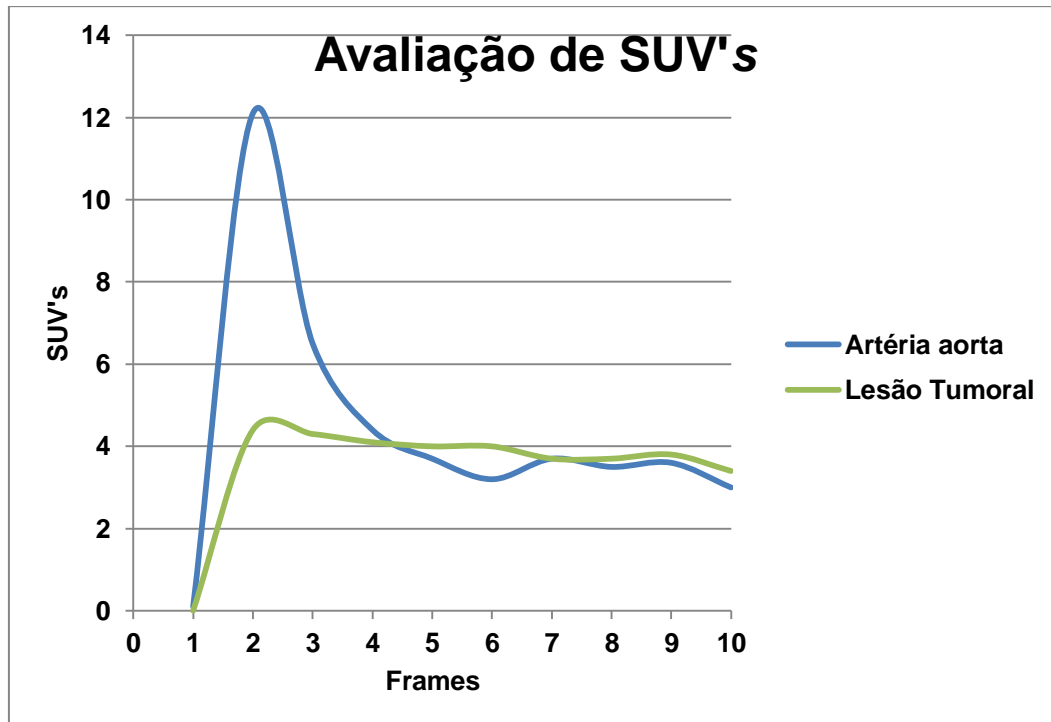


Gráfico 8 - Estudo Dinâmico. Avaliação do SUV Máximo na artéria aorta e na lesão tumoral.

Neste caso, como o paciente apresenta um adenocarcinoma do pâncreas o estudo dinâmico realizou-se, novamente, na zona abdominal.

Da análise gráfica, observa-se que o pico máximo da artéria aorta situa-se entre o 1º e 3º frames. Posteriormente, sofre uma diminuição e, mantém-se constante até ao final do estudo.

O valor de SUV máximo da lesão tumoral, apresenta um pico máximo entre o 1º e 3º minutos. Mais uma vez, verifica-se que é uma lesão pouco vascularizada.

Doente nº8: Neoplasia do reto.

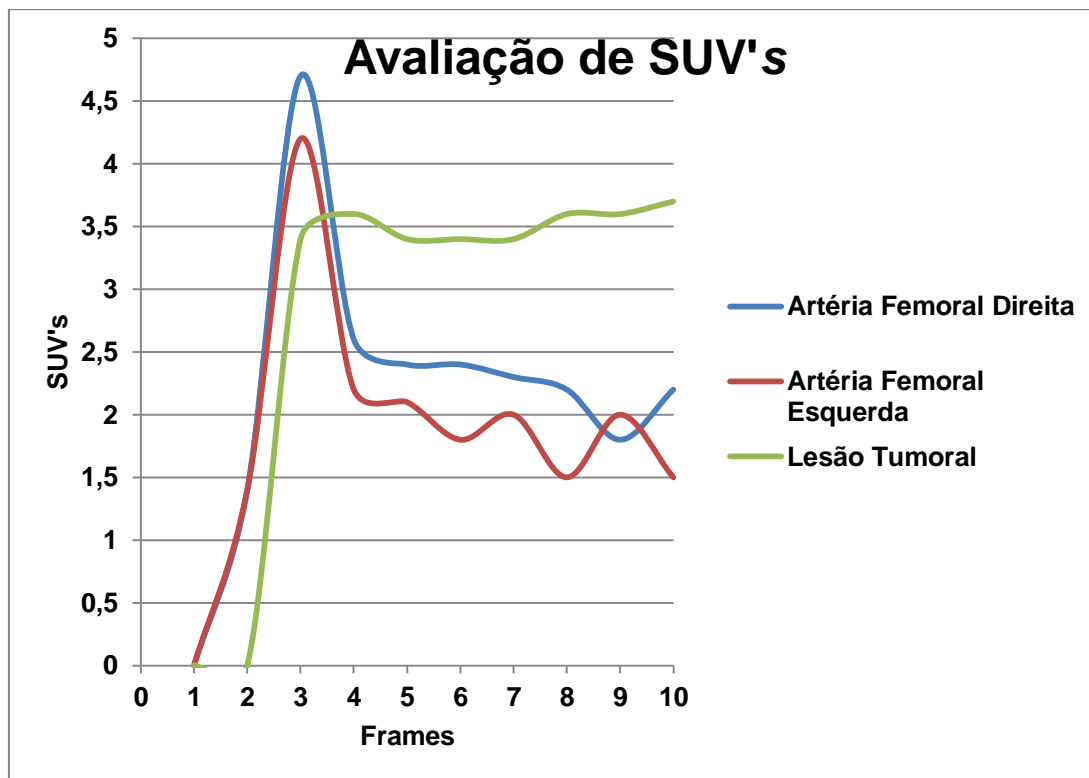


Gráfico 9 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Da análise do gráfico, observa-se que o fluxo sanguíneo da artéria femoral direita é ligeiramente superior ao fluxo sanguíneo da artéria femoral esquerda.

Em relação à evolução da lesão tumoral, observa-se que apresenta um pico entre o 2º e 4º frames, mantendo-se posteriormente constante e, com tendência ao aumento da vascularização, até ao final do estudo dinâmico.

Doente n^o9: Carcinoma do colo do útero.

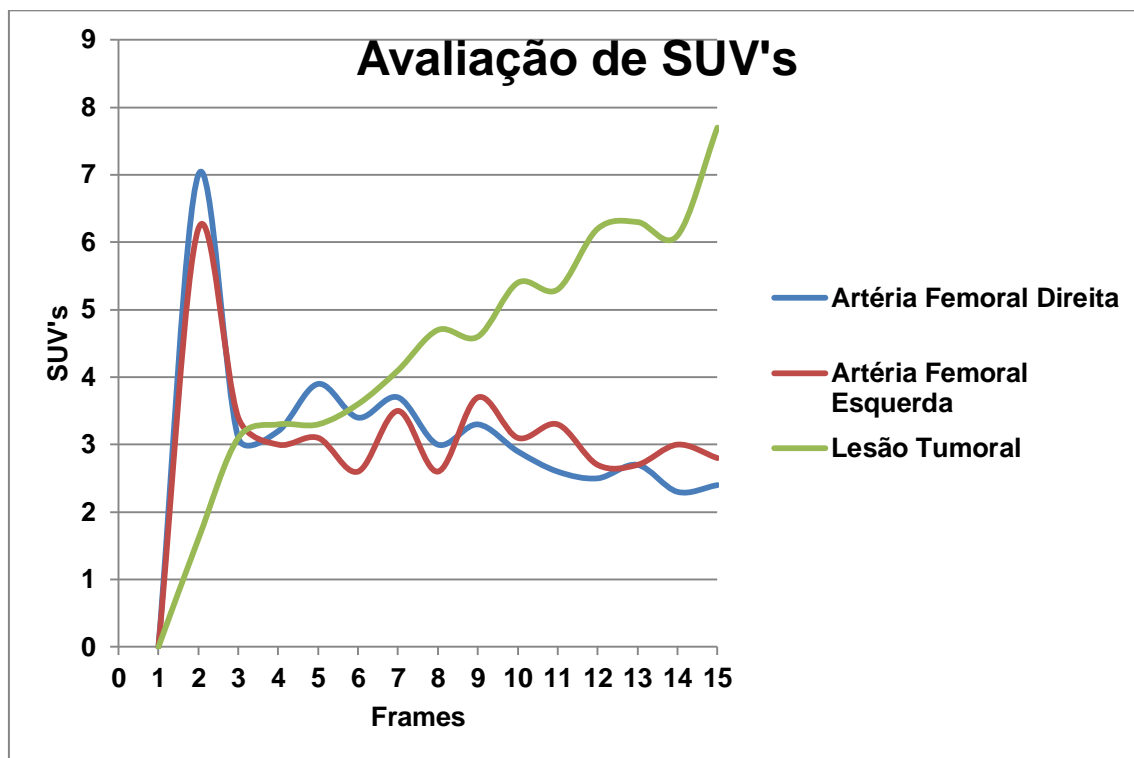


Gráfico 10 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Tal como se tem verificado na maioria dos estudos anteriores, o comportamento da artéria femoral direita e esquerda é, praticamente, semelhante em todo o estudo dinâmico.

A lesão tumoral apresenta um comportamento de aumento de vascularização ao longo do tempo.

5.1.2 Tumores Primários em Pacientes que não realizaram QT

Dos 19 pacientes incluídos na Investigação, 7 pertencem ao grupo de Tumores Primários que não realizaram QT previamente à realização do PET/CT.

Seguidamente, são apresentados os gráficos referentes ao estudo dinâmico desses 7 pacientes. A tabela 2 apresenta os resultados do Índice de Perfusão Tumoral para cada caso.

Doente nº10: Carcinoma Vesical.

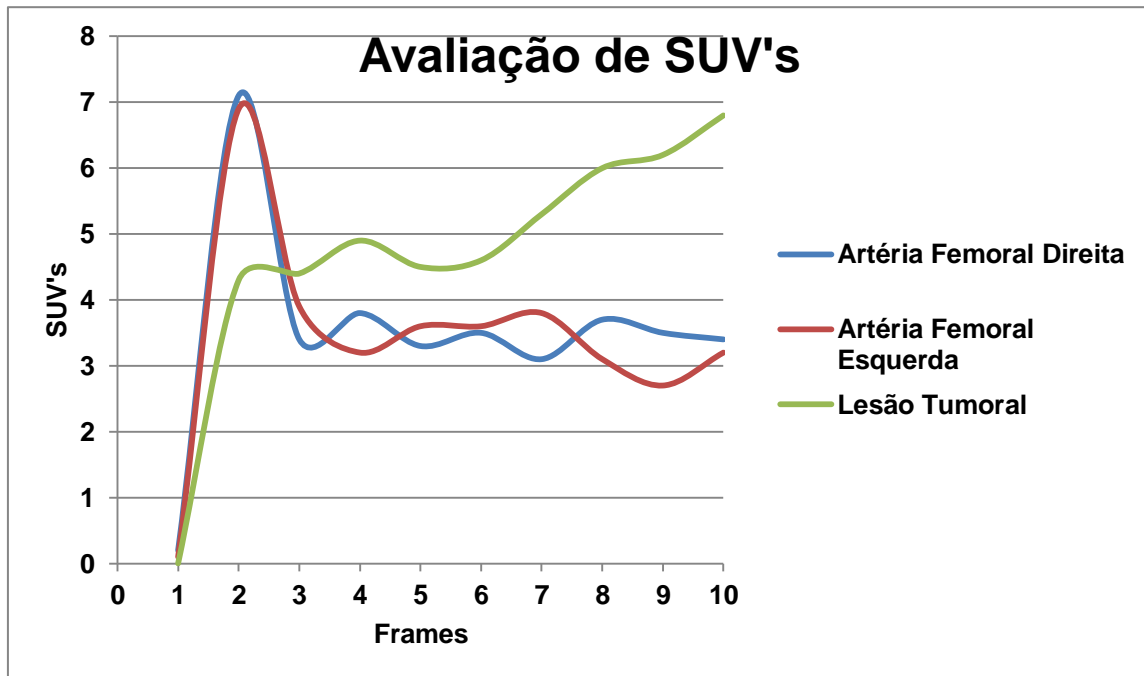


Gráfico 11 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Observando o gráfico, verifica-se que o fluxo da artéria femoral direita e esquerda é idêntico ao longo de todo o estudo.

A lesão tumoral apresenta um pico de vascularização entre o 1º e 3º frames, momento em que as curvas (do fornecimento arterial e a da lesão) se intersectam.

Posteriormente, a curva da lesão tumoral vai aumentando, gradualmente, ao longo do tempo, até ao final do estudo dinâmico.

Doente nº11: Carcinoma do reto.

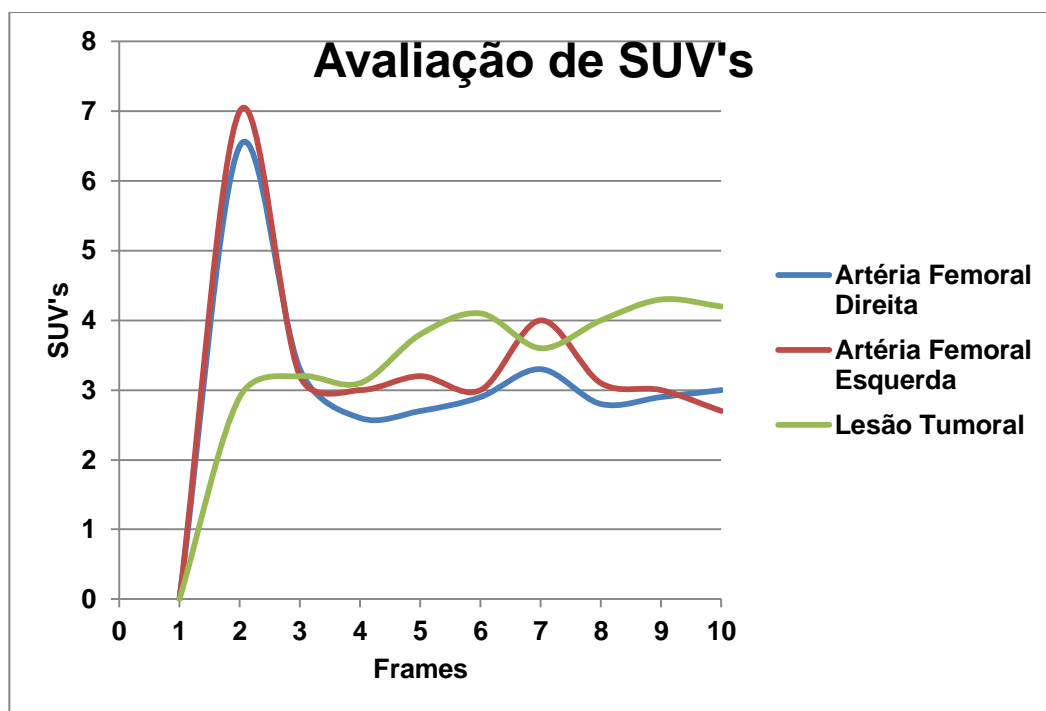


Gráfico 12 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

O comportamento da artéria femoral direita e esquerda é praticamente idêntico em todo o estudo dinâmico, sendo que em alguns frames, a artéria femoral esquerda apresenta um aumento de fluxo sanguíneo superior à artéria femoral direita.

Em relação à lesão tumoral, verifica-se um aumento de vascularização ao longo de todo o estudo dinâmico, tal como se tem verificado na maioria dos tumores do reto, quer em pacientes que realizaram QT ou não, como neste caso.

Doente nº12: Carcinoma do reto.

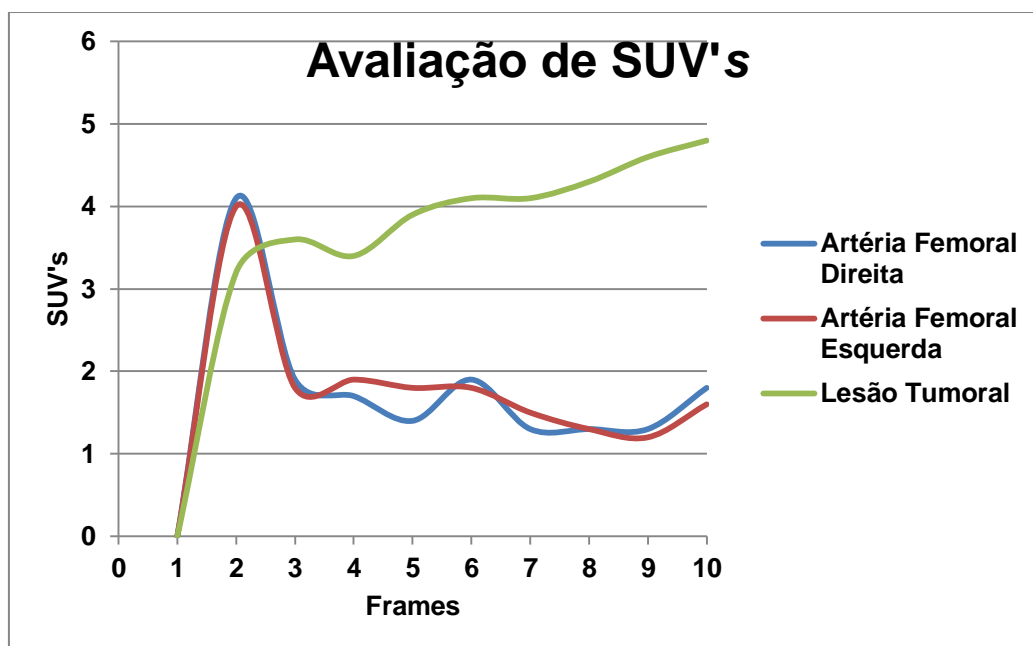


Gráfico 13 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Da observação do gráfico nº13, é possível concluir que o comportamento da artéria femoral direita e esquerda, é idêntico ao longo de todo o estudo dinâmico, ou seja o fluxo sanguíneo de ambas as artérias é idêntico.

A lesão tumoral, apresenta um comportamento de uma lesão ricamente vascularizada. Aliás, da análise do gráfico, é possível inferir que a vascularização da lesão tumoral aumenta ao longo do tempo. É uma lesão ricamente vascularizada.

Doente nº13: Neoplasia do reto.

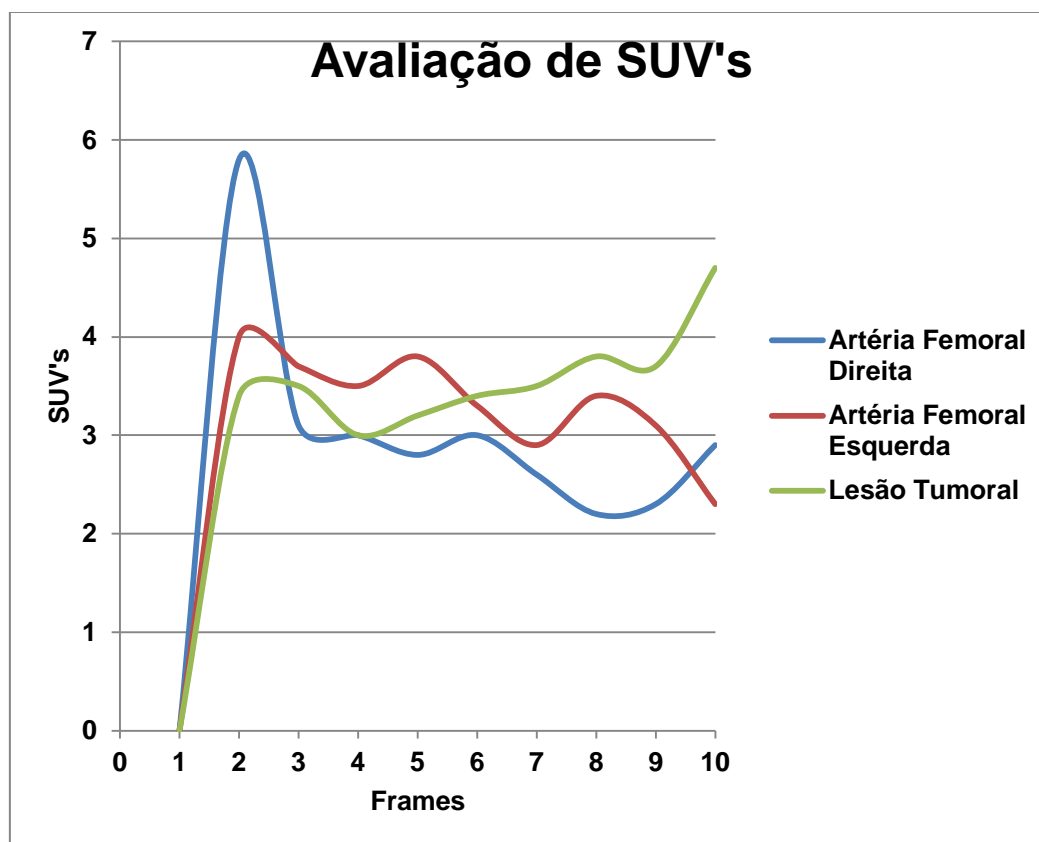


Gráfico 14 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Da análise do gráfico, observa-se que o fluxo sanguíneo da artéria femoral direita é superior ao fluxo sanguíneo da artéria femoral esquerda, situações já verificadas em casos anteriores. Pode ser devido a múltiplos fatores, nomeadamente a doenças ateroscleróticas, impedindo a circulação normal em determinadas artérias.

Em relação à lesão tumoral, esta apresenta um aumento de vascularização entre o 1º e 3º minutos. Posteriormente, sofre uma ligeira redução, pouco significativa, mas volta a aumentar, mantendo-se constante até ao final do estudo dinâmico.

Doente nº14: Adenocarcinoma do reto.

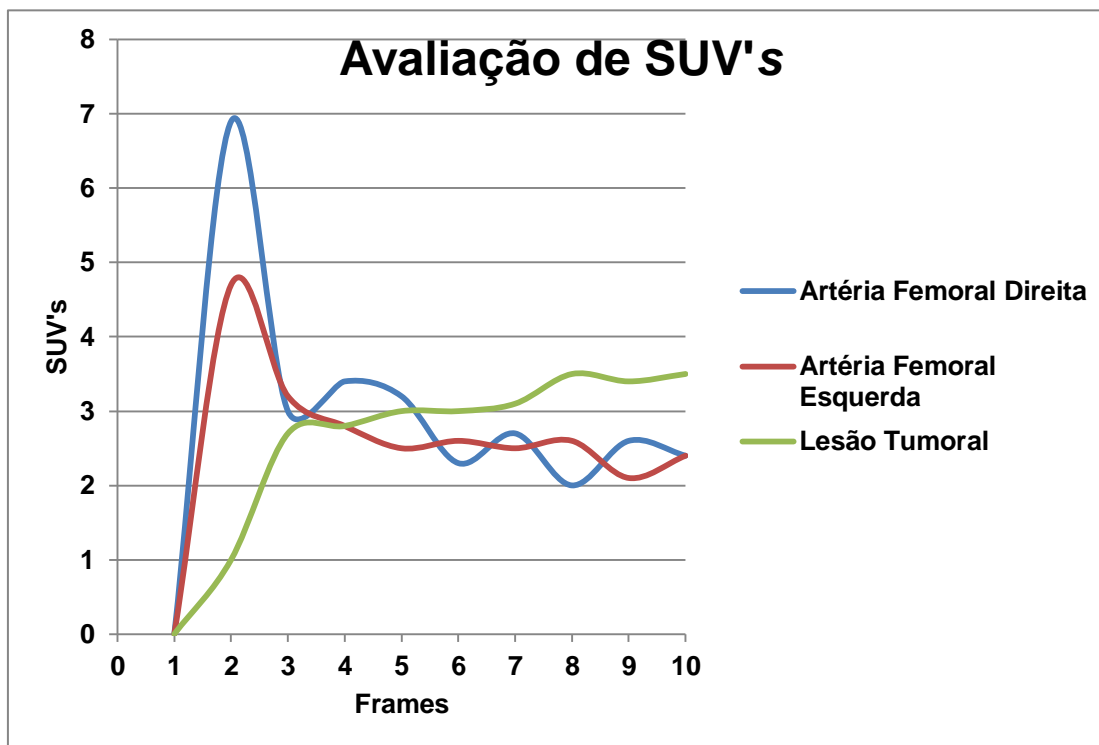


Gráfico 15 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Neste caso, observa-se que o fluxo sanguíneo da artéria femoral direita é superior ao fluxo sanguíneo da artéria femoral esquerda (já verificado noutras situações, e justificado).

A lesão tumoral apresenta um pico de aumento de vascularização entre o 1º e 3º frames, aumentando ligeiramente após o 3º minuto, mantendo-se constante até ao final do estudo dinâmico.

Doente nº15: Adenocarcinoma do reto.

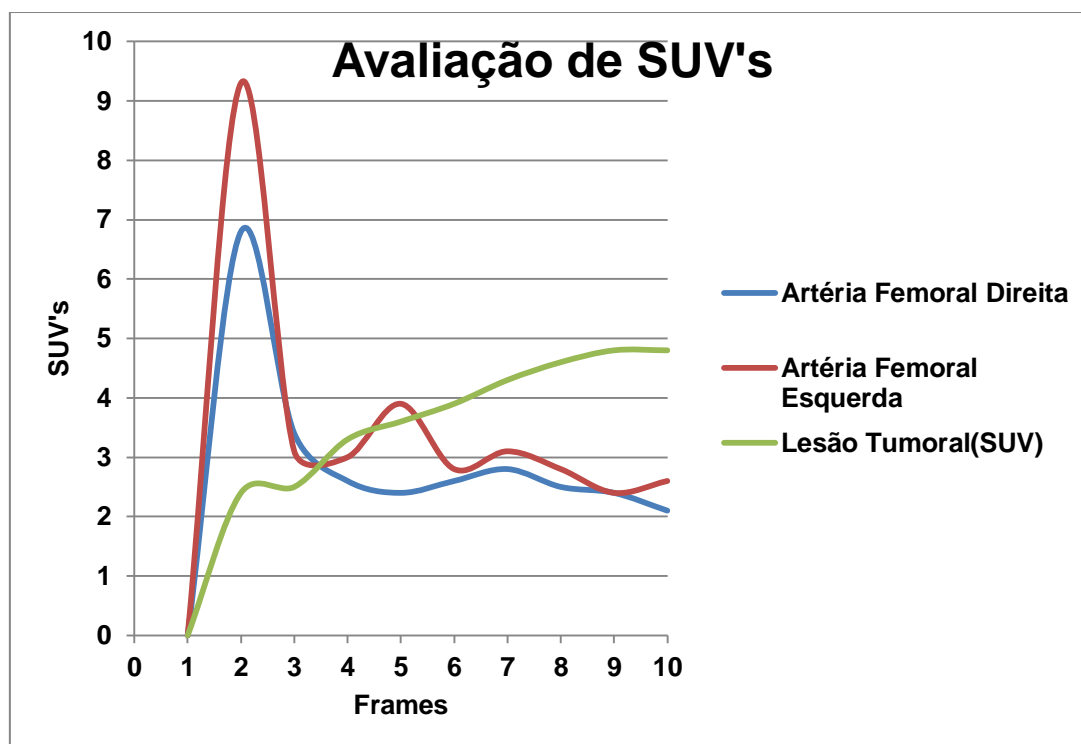


Gráfico 16 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Da análise do gráfico, verifica-se que o fluxo sanguíneo da artéria femoral esquerda é superior ao fluxo sanguíneo da artéria femoral direita, o que se tem visualizado em muitos casos. Pode dever-se à presença de placas de ateromas dentro dos vasos sanguíneos, dificultando a circulação sanguínea.

A lesão tumoral apresenta um comportamento de aumento de vascularização gradual até ao final do estudo dinâmico, caracterizando-se como uma lesão vascularizada como a maioria dos tumores do reto até agora estudados.

Doente nº16: Adenocarcinoma do reto.

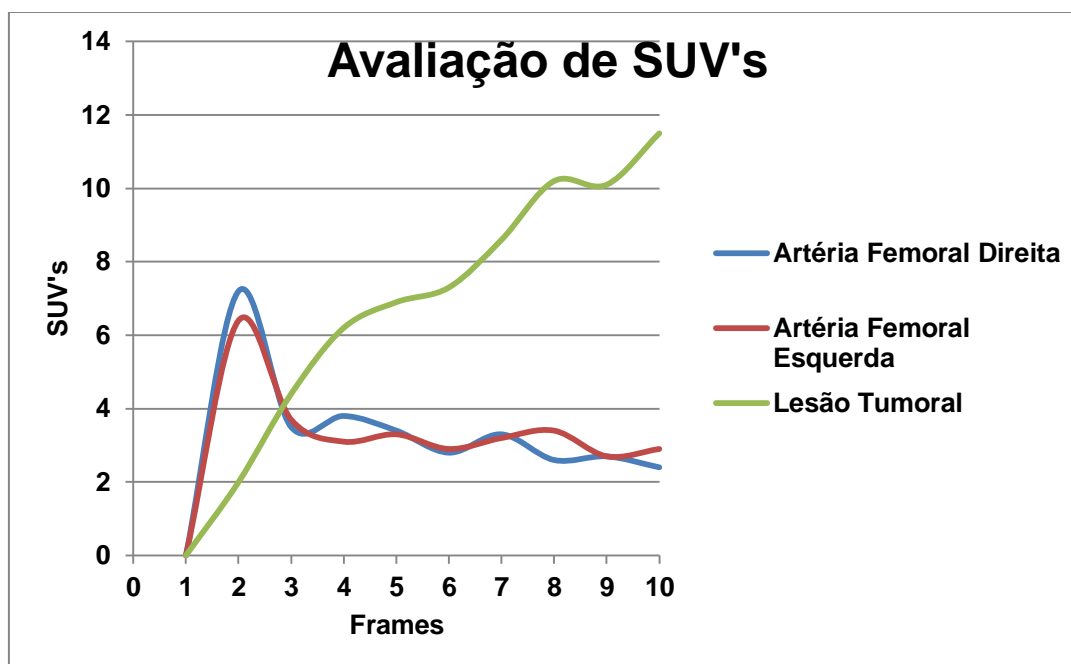


Gráfico 17 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Da análise do gráfico acima apresentado, pode dizer-se que o comportamento do fluxo sanguíneo da artéria femoral esquerda e direita é semelhante ao longo de todo o estudo dinâmico.

Em relação à lesão tumoral, os valores de SUV máximo aumentam ao longo de todo o estudo dinâmico. Portanto, é uma lesão com tendência ao aumento da vascularização. No entanto, este grande aumento que se verifica a partir do 6º frame pode, igualmente, ser devido à presença de conteúdo vesical próximo da lesão, o que obviamente influencia o cálculo do SUV máximo na lesão.

5.1.3 Tumores Secundários em Pacientes que realizaram QT

Neste grupo de pacientes (Tumores Secundários), os estudos dinâmicos são realizados na localização suspeita de metastização

Neste tópico, é apenas apresentado um caso de uma paciente com um Tumor Primário no colo do útero mas com recidiva a nível vesical. Efetuou tratamento de QT previamente à realização do PET/CT.

Doente nº17: Adenocarcinoma do colo uterino submetido a cirurgia em 2007 submetido a tratamento de QT. Recidiva a nível vesical.

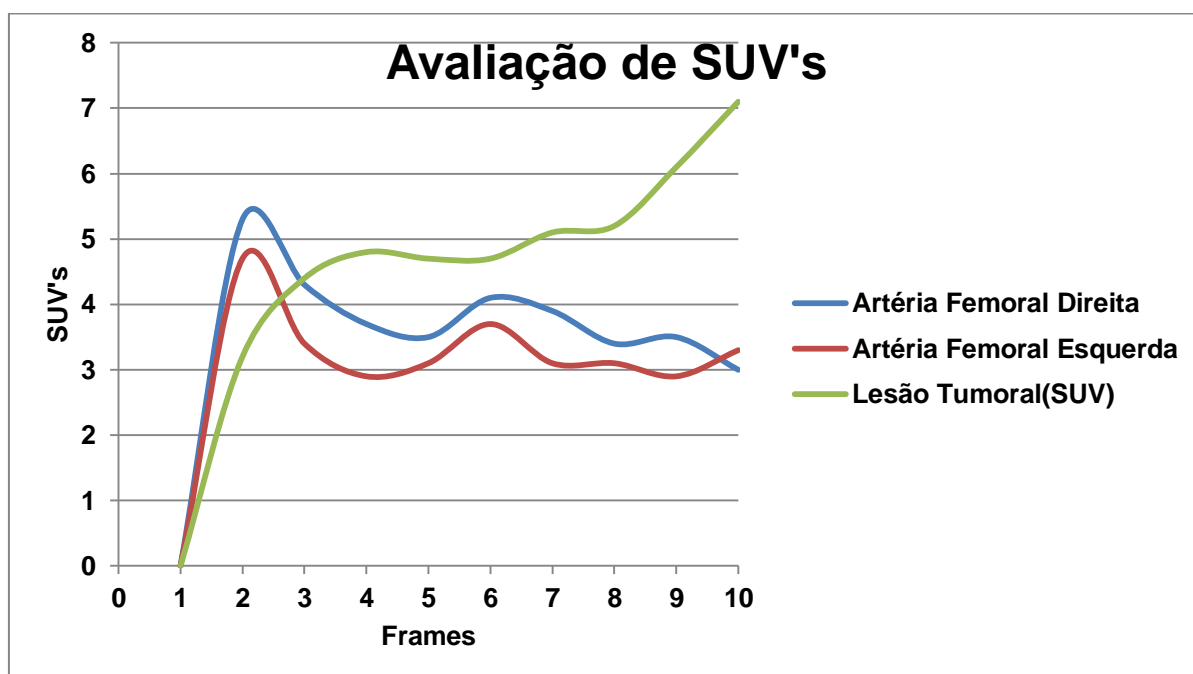


Gráfico 18 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Este caso demonstra, igualmente, um comportamento semelhante ao longo do tempo, do fluxo das artérias femorais direita e esquerda, com ligeiro aumento do fluxo sanguíneo por parte da artéria femoral direita.

Tal como na maioria dos casos anteriores, a lesão tumoral demonstra um aumento de vascularização. No entanto, mais significativo a partir do 8ºframe que, tal como nos casos anteriores, deve-se maioritariamente à proximidade da lesão ao conteúdo vesical e, muito mais marcado nesta situação devido ao local da recidiva. Os valores de SUV estão assim sobrevalorizados devido ao conteúdo vesical (eliminação fisiológica do rf).

5.1.4 Tumores Secundários em Pacientes que não realizaram QT

Neste parâmetro, são apresentados 2 casos de estudos dinâmicos em pacientes com tumores primários metastizados, e que não realizaram QT previamente ao PET/CT.

Doente nº18: GIST operado. Suspeita de lesão na próstata.

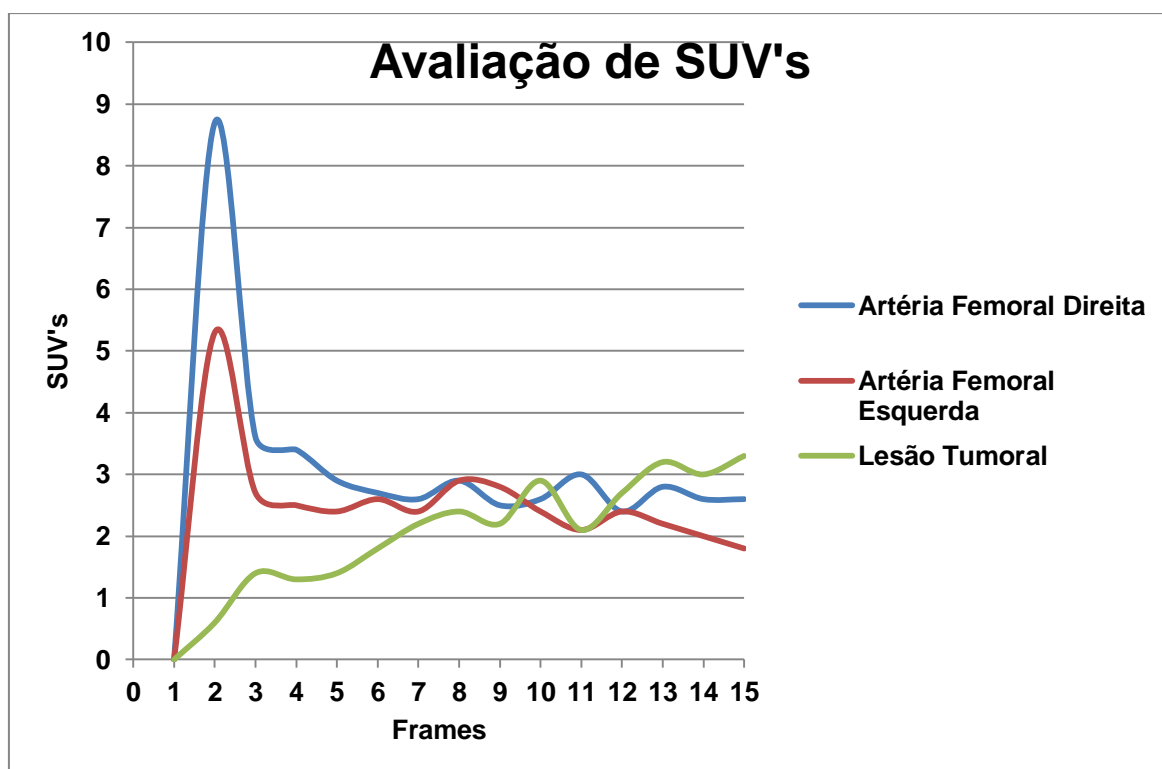


Gráfico 19 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Este paciente realizou o estudo dinâmico na zona pélvica por ter suspeita de uma lesão na próstata.

Observando o gráfico do estudo dinâmico, pode dizer-se que o fluxo sanguíneo proveniente da artéria femoral direita é superior ao da artéria femoral esquerda, ao longo de quase todos os frames no estudo dinâmico, sendo mais significativo durante os primeiros 3 minutos.

Verifica-se, igualmente, um aumento da vascularização da lesão tumoral ao longo do estudo do dinâmico apesar de, em determinados momentos, sofrer ligeiras

oscilações. Pode dizer-se que é uma lesão vascularizada, com tendência ao aumento da sua vascularização ao longo do tempo mas, mais uma vez, por ser uma lesão muito próxima do conteúdo vesical, os valores de SUV podem estar sobrevalorizados.

Doente nº19: Neoplasia da mama bilateral há 30 anos e 13 anos. Metastização óssea confirmada. Até à data do presente estudo, apresenta espessamento do endométrio. Suspeita de Metastização.

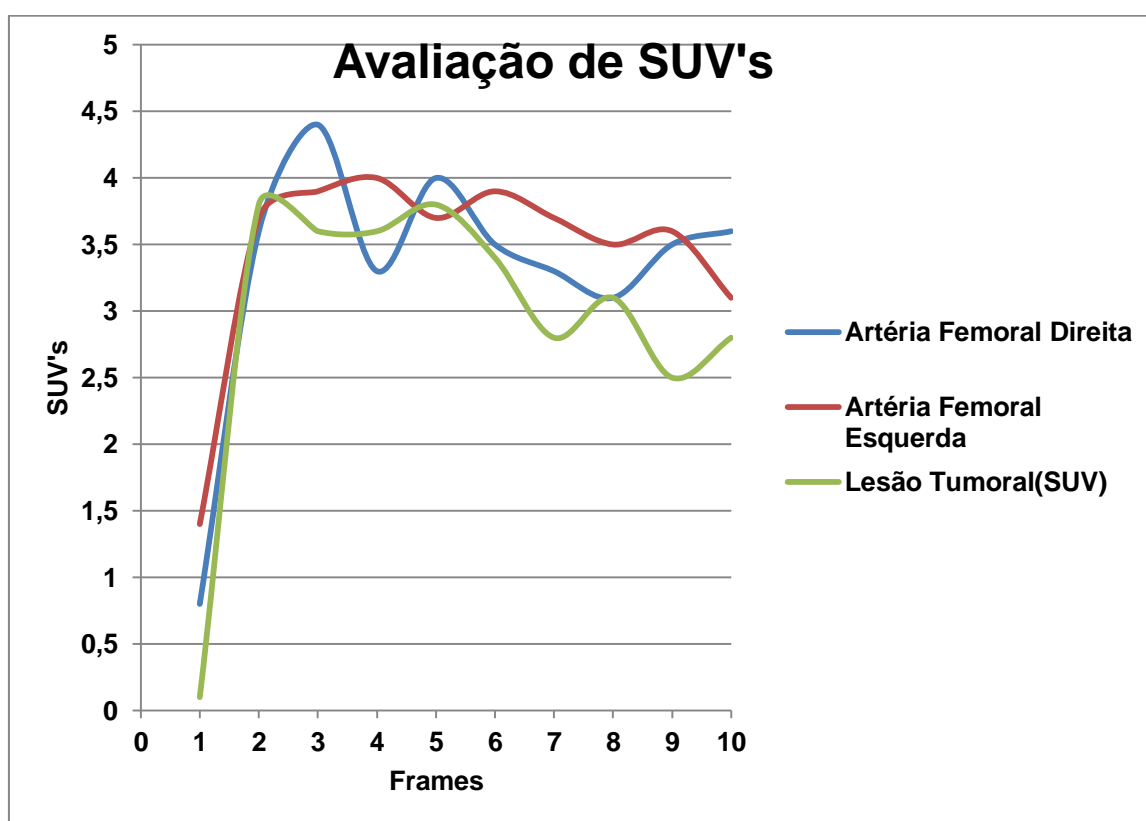


Gráfico 20 - Estudo Dinâmico. Avaliação dos SUV's nas artérias femorais (direita e esquerda) e na lesão tumoral.

Nesta situação, trata-se de uma paciente com neoplasia bilateral da mama e com metastização óssea confirmada. No entanto, existe um espessamento do endométrio, com suspeita de ser um foco metastático. Desta forma, realizou-se um estudo dinâmico na zona pélvica.

Da observação do gráfico do estudo dinâmico, observa-se que o fluxo sanguíneo da artéria femoral direita e esquerda, apresenta um comportamento praticamente semelhante em todo o estudo, com ligeiro aumento do fluxo sanguíneo

quer da artéria femoral direita quer da artéria femoral esquerda, em determinados momentos do estudo.

A vascularização da lesão tumoral apresenta um aumento muito grande num estadio inicial mantendo-se, posteriormente, constante até meio do estudo e, sofrendo mais tarde, uma ligeira redução oscilando em torno dos mesmos valores já na fase final do estudo. No entanto, a tendência é de manter ou aumentar os valores sendo, portanto, uma lesão vascularizada tal como se verifica no último frame (valor de SUV com tendência a aumentar). No entanto, este comportamento da lesão tumoral pode ser devido ao conteúdo vesical próximo da lesão.

5.1.5 Resultados do Índice de Perfusão Tumoral (Método A e Método B)

Seguidamente, é apresentada uma tabela sumária com os valores de Índice de Perfusão Tumoral calculados com os dois Métodos (A e B) para os 19 casos apresentados anteriormente.

Da análise da tabela, verifica-se que a prevalência de tumores do reto é bastante superior a qualquer outra patologia nesta Investigação.

Em relação aos Índices de Perfusão Tumoral obtidos, pode dizer-se que para cada caso, os valores obtidos são muito semelhantes quer utilizando um método ou outro. Existe uma ou outra exceção como o caso do paciente nº7 em que o Índice de Perfusão Tumoral calculado com o Método A é 59% e com o Método B 36%, ou os casos dos pacientes nº12 e nº19 em que, com um dos Métodos o valor obtido é 100%. Estas diferenças podem dever-se simplesmente à metodologia utilizada em cada um dos métodos e que pode influenciar, em alguns casos, os valores obtidos no Índice de Perfusão Tumoral.

O fato de ser tratar de um Tumor Primário ou Secundário, quer tenha recebido tratamento de QT ou não, não parece influenciar os valores de Índice de Perfusão Tumoral porque, ora se verifica uma lesão de um Tumor Primário bastante vascularizada quer tenha recebido tratamento ou não (pacientes nº2 e nº12, respetivamente), como uma lesão de Tumor Secundário vascularizada quer tenha recebido tratamento de QT ou não (pacientes nº17 e nº19, respetivamente). No entanto, seria necessário um número maior de casos para validar esta afirmação.

Paciente	Patologia	Tumor Primário	Tumor Secundário	Realizou QT	Índice Perfusão Tumoral (Método A)	Índice Perfusão Tumoral (Método B)
1	Reto	x		Sim	62,3%	66,2%
2	Reto	x		Sim	94,6%	93,5%
3	Canal anal	x		Sim	62,5%	67,0%
4	Reto	x		Sim	72,5%	71,6%
5	Reto	x		Sim	84,5%	72,0%
6	Pâncreas	x		Sim	35,0%	25,0%
7	Pâncreas	x		Sim	59,0%	36,0%
8	Reto	x		Sim	74,0%	76,7%
9	Colo do útero	x		Sim	55,7%	50,2%
10	Bexiga	x		Não	73,0%	62,4%
11	Reto	x		Não	53,5%	47,5%
12	Reto	x		Não	100,5%	89%
13	Reto	x		Não	79,1%	73,9%
14	Reto	x		Não	50,1%	51,6%
15	Reto	x		Não	52,1%	42,0%
16	Reto	x		Não	49,0%	65,0%
17	Colo do útero		x	Sim	78,5%	88,3%
18	Próstata		x	Não	53,9%	44,0%
19	Endométrio		x	Não	82,6%	100%

Tabela 2 – Apresentação dos Índices de Perfusão Tumoral calculados com o Método A e B.

5.2 Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland

O Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland, tem como objetivo avaliar a concordância entre duas medidas, isto é se as duas medidas são equivalentes, ou se pelo contrário, uma poderia substituir a outra.

Uma das medidas mais utilizadas em Estatística, é o Coeficiente de Correlação. No entanto, o Coeficiente de Correlação não avalia a concordância mas sim a associação. Em 1983, Bland e Altman publicaram o primeiro artigo com uma metodologia alternativa ao cálculo do Coeficiente de Correlação [30].

A Metodologia proposta por Bland e Altman, permite avaliar a concordância entre duas variáveis (X e Y) , realizando um gráfico de dispersão entre a diferença das variáveis (X-Y), viés, e a média das variáveis (X+Y/2). O gráfico avalia a relação das discordâncias com as medidas avaliadas [30].

Seguindo este método, e inserindo os dados num ficheiro *excel*, obteve-se o gráfico de dispersão das medidas calculadas (*cf* gráfico nº21).

O viés (d) foi obtido através da média das diferenças e, o Limite Superior de Concordância (LSC) e Limite Inferior de Concordância (LIC) através do viés e do desvio-padrão (sd) com a seguinte fórmula: LC (Limites Concordância) = $d \pm 1,96sd$.

Através da observação do gráfico (*cf*.gráfico nº21), é possível inferir que a distribuição dos pontos é praticamente homogénea. Portanto, o fato da distribuição dos pontos ser homogénea quer dizer que os resultados obtidos tanto com o Método A como com o Método B são similares.

No entanto, para se visualizar melhor esta concordância e poderem ser retiradas conclusões mais fidedignas, realizaram-se mais alguns gráficos de dispersão mas correlacionado no eixo das abcissas os valores absolutos do Índice de Perfusão Tumoral obtidos com o Método A, e no eixo das ordenadas os valores absolutos do Índice de Perfusão Tumoral obtidos com o Método B, tendo em conta o fluxo sanguíneo das artérias femorais (direita e esquerda). No caso dos estudos dinâmicos realizados na zona abdominal, em que em que se teve em linha de conta o fluxo sanguíneo da artéria aorta, não foi realizado gráfico uma vez que, nesta Investigação existem apenas 3 estudos.

Observando, o gráfico nº22, que correlaciona o Índice de Perfusão Tumoral com base no fluxo da artéria femoral direita, tanto com o Método A como com o Método B, pode dizer-se que a distribuição é, novamente homogénea. Para avaliar e complementar as conclusões, aplicou-se um método de análise de resultados que, é

um método de comparação de dados de acordo com a regressão linear, no sentido de saber se as medidas estão bem correlacionadas, calculando o coeficiente de correlação (r), (sendo que, quanto mais próximo o valor estiver de 1, melhor será a correlação), bem como o valor de significância (p) que, no caso de medidas em que existe um significado estatístico, ou seja, medidas que estão positivamente correlacionadas, tem de ser inferior a 0,05 ($p < 0,05$) [28]. Neste caso, tendo em conta os resultados obtidos, a correlação é praticamente perfeita ($r \pm 0,9$). O valor de r é muito próximo de 1, indicando que as medidas estão bem correlacionadas. O nível de significância é $<0,05$ ($p < 0,05$). Logo, pode dizer-se que as medidas estão correlacionadas de forma positiva.

No gráfico nº23, estão correlacionados os valores referentes ao Índice de Perfusão Tumoral com base no fluxo sanguíneo da artéria femoral esquerda, tanto com o Método A como com o Método B. Verifica-se igualmente que a distribuição é homogênea e, que a correlação entre as medidas é bastante forte ($r \pm 0,92$) e $p < 0,05$. Logo, pode dizer-se que as medidas estão estatisticamente correlacionadas de forma positiva.

Depois da análise dos 3 gráficos obtidos, pode concluir-se que as medidas são concordantes e, existe uma correlação positiva. No entanto, esta temática será novamente abordada no capítulo da discussão.

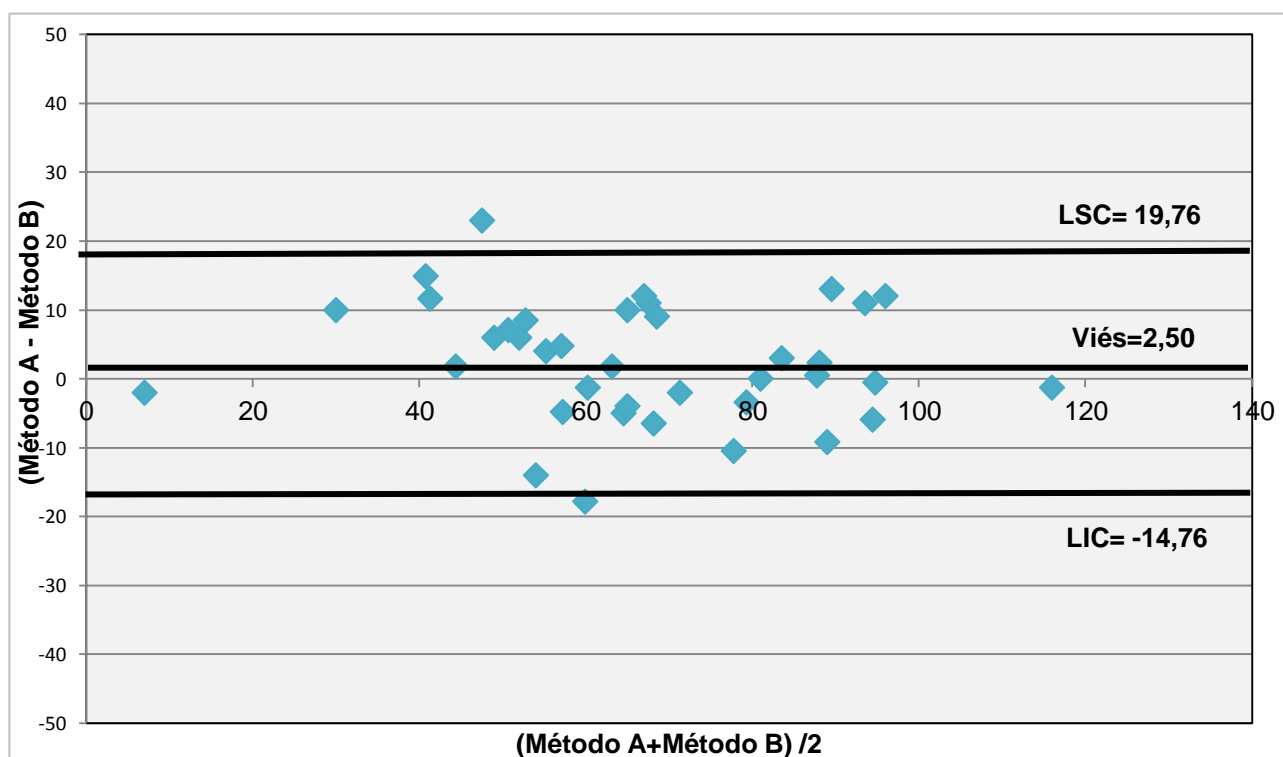


Gráfico 21 – Gráfico de dispersão com base na Metodologia de Bland-Altman.

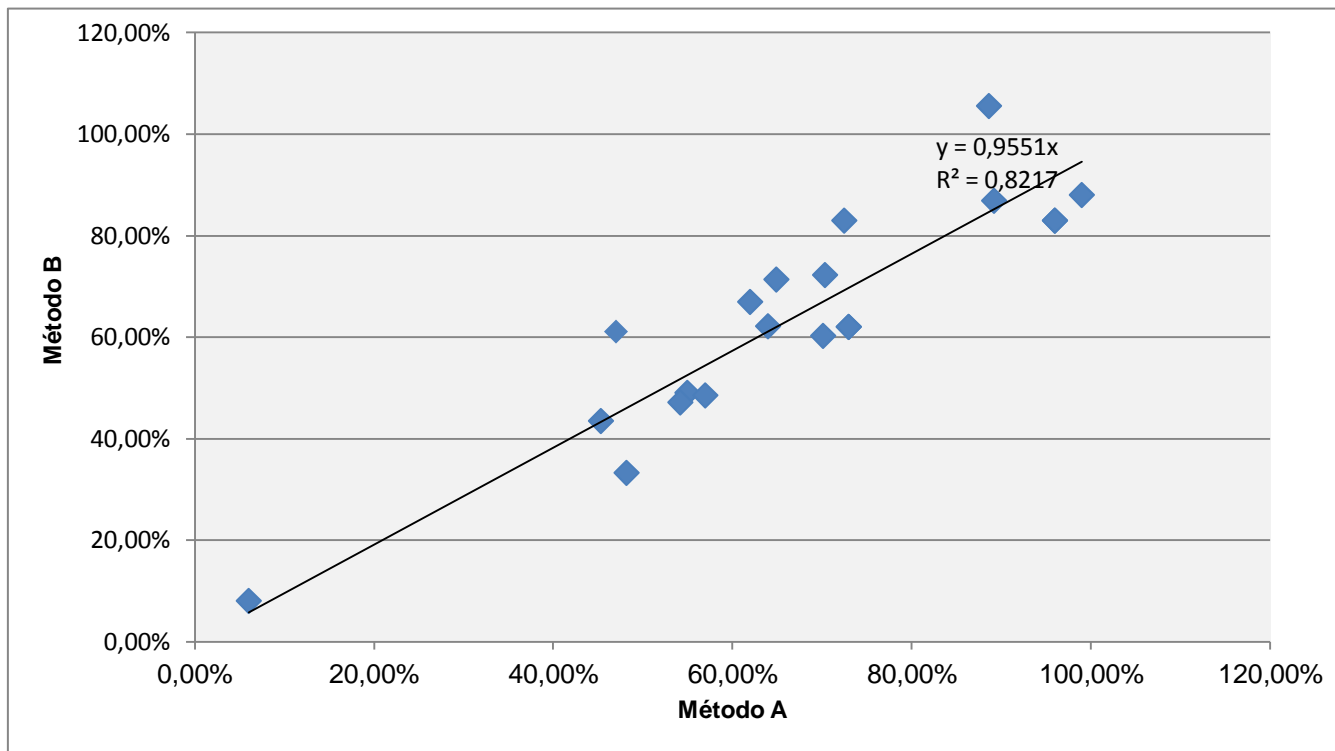


Gráfico 22 – Gráfico de dispersão dos Índices de Perfusão em relação do fluxo da artéria femoral direita comparando os dois Métodos.

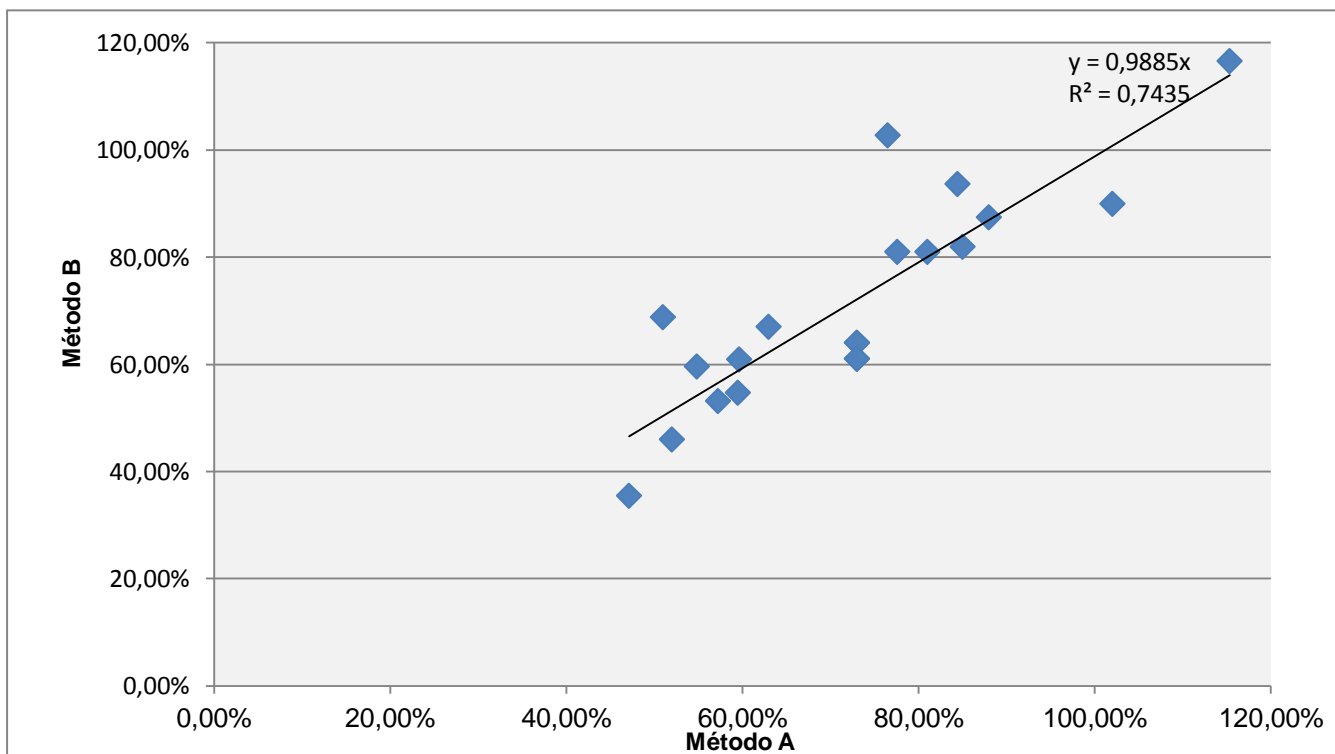


Gráfico 23 – Gráfico de dispersão dos Índices de Perfusão em relação do fluxo da artéria femoral esquerda comparando os dois Métodos.

5.3 Índice de Perfusão Tumoral vs Resposta ao Tratamento de Radioterapia

Neste ponto, pretende-se tentar perceber se existe uma relação entre o comportamento perfusional e a resposta ao tratamento de RT, tentando compreender um pouco mais acerca dos fatores que podem contribuir para o sucesso ou insucesso do tratamento.

Pretende-se verificar se, tumores mais vascularizados obtêm uma melhor resposta à terapêutica ou, se a resposta ao tratamento é independente deste fator. Claro que, o esperado é que tumores com Índices de Perfusão superiores, obtenham melhor resposta à terapêutica de RT. No entanto, existem outros fatores subjacentes.

A hipóxia, a diminuição parcial da pressão de oxigénio, é um fator limitante à eficácia do tratamento de RT.

Enquanto a oxigenação de um tecido normal é de cerca 40mmHg, os tumores possuem regiões de oxigenação abaixo de 10mmHg, na qual as células tumorais são cada vez mais resistentes aos danos da radiação (hipóxia radiobiológica). Devido a este fato, a dose de radiação num tratamento de RT para obter o mesmo efeito biológico, é de cerca 3 vezes mais elevada na ausência de oxigénio do que na presença de níveis normais [31,32].

A existência de tumores hipóxicos resulta do desequilíbrio entre a libertação de oxigénio devido à fraca vascularização e ao consumo excessivo de oxigénio pelas células tumorais com altas taxas de metabolismo [31,32].

Isto tudo é muito importante uma vez que, a reação das espécies reativas de oxigénio (ROS, do acrónimo inglês *Reactive Oxygen Species*), produzidas através da radiólise da água com o DNA são reversíveis, a menos que o oxigénio estabilize as lesões do DNA. Caso contrário, o tratamento com radiações ionizantes será um insucesso. Na figura 27, é possível observar que nos tecidos biológicos, a irradiação primária induz à ionização da água conduzindo à formação de espécies radicais reativas. Essas espécies interagem com as moléculas vizinhas formando espécies reativas de oxigénio, entre as quais o radical hidroxilo. Quando se aproxima do DNA da lesão, os radicais hidroxilos entre outros, atacam-no. O dano do DNA pode ser reversível. No entanto, na presença de oxigénio a destruição do DNA pode ser estabilizada através da oxidação dos seus radicais. Este é o efeito do oxigénio no sucesso do tratamento de RT [31,32].

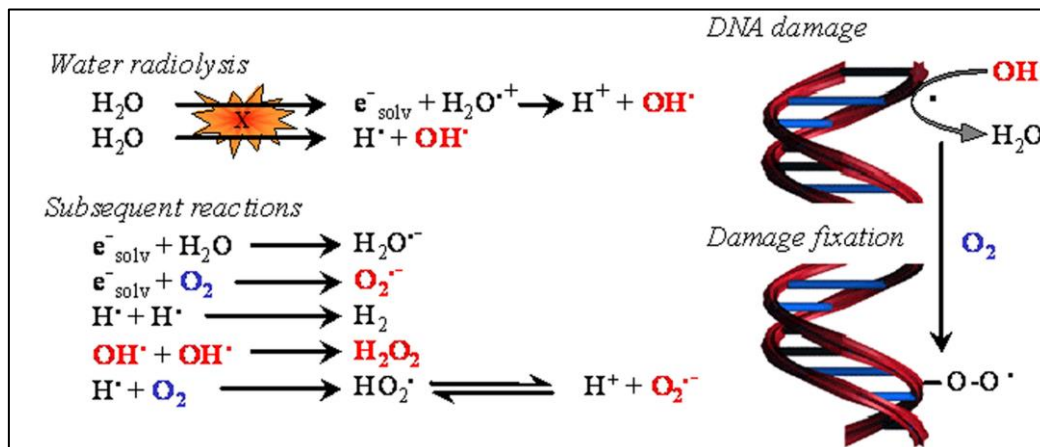


Figura 27 – Efeito do oxigénio no tratamento de Radioterapia [31].

Tal como já foi referido, a hipóxia presente nos tumores resulta num balanço errado entre a libertação de oxigénio, devido à fraca vascularização e, o elevado consumo metabólico de oxigénio pelas células tumorais [31,32].

A figura 28, apresenta 2 formas de hipóxia possíveis: a difusão limitada de oxigénio (hipóxia crónica) e a perfusão limitada de oxigénio (hipóxia aguda) [31].

A difusão de oxigénio, refere-se ao gradiente de oxigénio que diminui devido ao aumento da distância dos vasos sanguíneos como consequência da rápida expansão do tumor [31].

A perfusão limitada de oxigénio, refere-se à privação de oxigénio ao longo da árvore vascular. A fraca libertação de oxigénio pode ter muitas causas, incluindo o aumento da viscosidade do sangue devido à extração de água, instabilidade do fluxo sanguíneo, desorganização vascular e progressão da angiogénese [31].

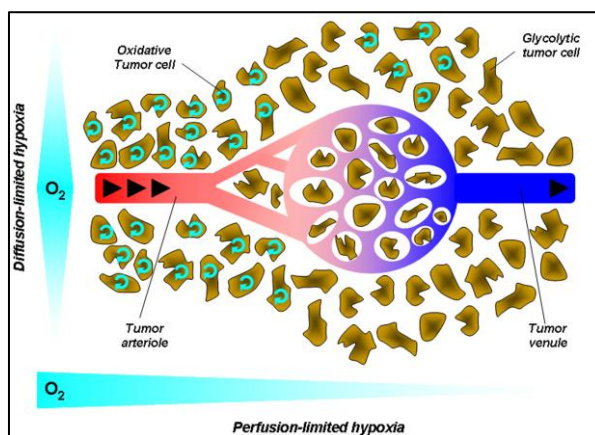


Figura 28 – Efeitos da hipóxia tumoral [31].

6. Discussão

Ao longo desta investigação foram realizados diversos estudos dinâmicos entre Setembro de 2013 e Dezembro de 2014. No entanto, desses diversos estudos dinâmicos, apenas 19 foram analisados. Isto porque a maioria dos estudos não cumpriam os requisitos para poderem ser analisados de forma coerente, assim como a realização correta dos gráficos, dificultando a interpretação.

Um dos principais motivos pelo quais esses estudos não puderam ser utilizados para esta investigação deve-se, maioritariamente, ao fato da administração não ter sido bem realizada. Isto porque, a administração num estudo dinâmico deve ser realizada em *bolus* e um 1 minuto após o início do estudo, o que não foi verificado em alguns casos, devido principalmente ao volume variável que é administrado. Quando são volumes demasiados grandes ou demasiado pequenos, dificulta a concretização deste parâmetro. No 1º frame, na maioria dos estudos, já havia presença de *rf* não sendo possível avaliar a chegada do mesmo às artérias, o que impossibilita e invalida uma avaliação correta assim como a realização dos gráficos. O ideal é ver a chegada do *rf* às artérias, logo os valores de SUV's no 1º frame têm de ser 0 ou muito próximo de 0, e a partir daí começar a aumentar.

Foram analisados 19 estudos dinâmicos, os quais foram divididos em Tumores Primários e Tumores Secundários. Posteriormente, são subdivididos em Tumores Primários Tratados e Não Tratados, e Tumores Secundários Tratados e Não Tratados. Nesta análise, o número de Tumores Primários é bastante superior ao número de Tumores Secundários. Dos 19 pacientes, 16 apresentam algum tipo de Tumor Primário, dentro dos quais 9 pertencem ao grupo que efetuaram QT e, apenas 3 Tumores Secundários, onde apenas 1 realizou QT.

Dos Tumores Primários Tratados, 6 incluem carcinomas do reto, 2 adenocarcinomas do pâncreas, e por fim 1 carcinoma do colo do útero. Nos Tumores Primários Não Tratados, 6 são carcinomas do reto, e 1 carcinoma da bexiga. Em relação aos Tumores Secundários Tratados, está apenas incluído uma paciente que apresenta um carcinoma do colo do útero com recidiva a nível vesical, lesão avaliada no estudo dinâmico. Nos Tumores Secundários Não Tratados, estão incluídos apenas, dois pacientes. Um dos pacientes apresenta um GIST com suspeita de lesão na próstata. A última paciente apresenta uma neoplasia da mama bilateral com metastização óssea confirmada e, um espessamento do endométrio com suspeita de metastização.

Ao analisar os dados dos estudos dinâmicos desta Investigação, verifica-se que a prevalência de carcinomas do reto é superior a qualquer outra patologia presente neste trabalho.

Os estudos dinâmicos realizados são compostos por 10/15 frames (1 minuto/frame), isto de acordo com a dinâmica e fluxo do Serviço de Medicina Nuclear.

A escolha destas patologias está relacionada com o fato de serem patologias cuja localização anatômica se encontra próxima à bexiga e portanto torna-se complicado a avaliação e localização da lesão numa fase tardia, o que é facilitado com um estudo dinâmico, realizando uma avaliação inicial da vascularização e, sem existência de atividade vesical na bexiga bem como captação por parte de tecidos circundantes.

O estudo dinâmico é uma mais valia para compreender a vascularização do tumor bem como a sua localização anatômica, algo que nas imagens mais tardias pode não ser tão perceptível como foi possível verificar em exemplos anteriores no capítulo 3, e este é um ponto importante para o eventual sucesso do tratamento. Outro dos motivos que levou à escolha destas patologias é, pelo fato de existir uma estreita relação com a RT, sendo importante a compreensão do comportamento do tumor (mais ou menos vascularizado) para poder prever-se o sucesso do tratamento. O planeamento de RT é realizado, na maioria das vezes, em simultâneo com a aquisição PET.

A divisão em Tumores Primários/Secundários e Subdivisão em Tratados/Não Tratados está relacionado com o fato de tentar compreender se existem diferenças no Índice de Perfusão Tumoral no caso de Tumores Primários e Secundários bem como nos casos em que os pacientes realizam QT previamente à realização do PET/CT ou, se por outro lado, os valores do Índice de Perfusão Tumoral são independentes destes parâmetros. Verificou-se que, tendo em conta dos dados, os valores do Índice de Perfusão Tumoral não apresentam alterações significativas. Tanto um Tumor Primário como um Tumor Secundário, quer tenha recebido tratamento de QT ou não, podem apresentar valores elevados do Índice de Perfusão Tumoral.

Espera-se que, e tendo em conta o que já foi referido no ponto anterior, tumores com Índices de Perfusão Tumoral mais elevados sejam tumores mais vascularizados, portanto recebem mais oxigénio e, desta forma a resposta à terapêutica seja positiva.

A atividade de ^{18}F -FDG administrada, por via endovenosa, é de 37MBq (1mCi) por cada 10 quilogramas de peso.

Analisando os gráficos obtidos no capítulo dos Resultados, verifica-se na maioria dos gráficos que existem pequenas oscilações ao longo do tempo, quer nas curvas das artérias quer nas curvas das lesões. Isto poderá estar relacionado com diversos fatores. O fator mais influente e, talvez um dos que mais contribui para a ocorrência destas oscilações nos gráficos, é o fenómeno aleatório do decaimento radioativo. Isto é, o decaimento radioativo é um processo que envolve conceitos probabilísticos. Dentro de um átomo, as partículas radioativas têm determinadas probabilidades (diferentes) de decair por unidade de tempo e, de uma maneira espontânea [3,5,7]. Outro dos fatores que muito pode contribuir para essas oscilações e, que não pode ser controlado, é o movimento involuntário do paciente: movimento dos intestinos, p.e, que pode criar alguma alteração na localização correta da zona de interesse, assim como o movimento respiratório ou até mesmo, movimento voluntário do paciente ao longo da aquisição. No entanto, também, existem outros fatores, nomeadamente a dependência do fluxo sanguíneo que não é contínuo. É um parâmetro variável ao longo tempo e, que pode ser afetado por outras patologias nomeadamente aterosclerose. Outro dos fatores que também é bastante influenciável, é a forma como ocorre a administração, tal como já foi referenciado. A administração do rf num estudo dinâmico tem de ser em *bolus* e, tem de ocorrer 1 minuto depois do início da aquisição do estudo. No entanto, isto é algo difícil de cumprir em termos técnicos, nomeadamente porque o volume de rf a administrar pode ser variável impedindo a realização da administração em *bolus* e, muitas vezes, um início de estudo mais tardio, tal como já se referiu. Para além disto, a lavagem da seringa com soro fisiológico no local da administração do rf pode originar picos no gráfico, dificultando a sua interpretação e, podendo ser outro tipo de erro técnico que justifique o porquê da existência de tão poucos estudos nesta Investigação.

De notar que, no caso dos estudos dinâmicos realizados na zona pélvica, os tumores podem ser vascularizados quer pelas 2 artérias femorais quer mais por uma do que por outra, o que pode influenciar as curvas nos gráficos.

Portanto, alguns dos parâmetros técnicos que mais influenciam a realização de um estudo dinâmico conseguem ser melhorados e, devem ser melhorados para que o estudo consiga ser facilmente analisado e retiradas conclusões fidedignas. Já o fenómeno aleatório do decaimento radioativo, é algo impossível de controlar assim como o movimento involuntário do paciente.

O objetivo desta Investigação é calcular o Índice de Perfusão Tumoral através de 2 Métodos distintos e, tentar compreender se tumores com perfusão sanguínea

variável (aporte de O₂ variável) respondem de forma diferente à terapêutica ou se, pelo contrário a resposta ao tratamento é indiferente da perfusão.

Em relação aos gráficos obtidos, verifica-se que a maioria apresenta um comportamento semelhante, em que os valores de SUV máximo da lesão aumentam ao longo do tempo, considerando-se estas lesões como lesões vascularizadas, apresentando valores de Índice de Perfusão Tumoral relativamente elevados com exceção dos pacientes 9, 11, 14, 15, 16 e 18 em que os valores de Índice de Perfusão Tumoral rondam os 50% mas, no entanto, o comportamento dos gráficos é idêntico aos outros, em que a lesão tumoral apresenta aumento dos valores de SUV máximo ao longo do tempo, mesmo que este aumento seja um pouco mais lento e evidente, o que se pode verificar, por exemplo, nos gráficos 12,15,19 que correspondem a valores de Índice de Perfusão Tumoral na ordem dos 50%. São lesões moderadamente vascularizadas. Existem, igualmente, outras exceções como no caso dos Tumores Pancreáticos que, normalmente, são tumores pobremente vascularizados, o que se comprova através da análise dos gráficos 7 e 8, em que o comportamento da lesão tumoral é praticamente o mesmo ao longo do tempo e, através da consulta dos valores de Índice de Perfusão Tumoral na tabela 2 (pacientes 6 e 7), verifica-se que são valores muito reduzidos.

Não menos importante é de referir que, alguns dos valores de SUV máximo apresentados nos gráficos podem estar sobrevalorizados devido ao fato de as ROI's realizadas poderem estar demasiado próximas do conteúdo vesical, sobrevalorizando o valor de SUV máximo calculado. Este fator pode ser facilmente observado em alguns gráficos desta Investigação, tais como os gráficos 3, 4, 6 e 10 em que se verificam picos demasiado elevados e que dificilmente correspondem à evolução da lesão. Existe algum erro associado e deve-se à proximidade ao conteúdo vesical.

No sentido de perceber qual dos Métodos (A ou B) seria o mais correto para o cálculo do Índice de Perfusão Tumoral, analisou-se a concordância entre os 2 Métodos através do Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland.

Através da análise dos gráficos, concluiu-se que as medidas são concordantes e bem correlacionadas, pois no gráfico 21 e, aplicando a metodologia de Altman&Bland, onde graficamente no eixo das abcissas encontra-se a média dos valores dos 2 Métodos, e no eixo das ordenadas a diferença entre os 2, verifica-se que a distribuição é praticamente homogénea.

De forma a complementar esta análise, realizaram-se mais 2 gráficos para avaliar a concordância dos Métodos. Estes gráficos avaliam os valores absolutos do Índice de

Perfusão Tumoral calculados através dos 2 Métodos, com base no fluxo da artéria femoral direita e artéria femoral esquerda. Aplicou-se um Método de Análise de dados com base na recta de regressão linear e calculou-se o coeficiente de correlação linear (r) assim como o valor de significância (p). Verificou-se que, qualquer um dos gráficos apresenta um coeficiente de correlação forte uma vez que, estão próximos de 1, e valores de significância (p) $<0,05$, pelo que as medidas estão fortemente correlacionadas.

Portanto, em relação a estes dois métodos para o cálculo do Índice de Perfusão Tumoral e, tendo em conta a análise efetuada é possível utilizar qualquer um deles na rotina clínica. A conclusão retirada através dos gráficos, é que ambos os Métodos são concordantes e fortemente correlacionados estatisticamente, apresentando uma correlação significativamente positiva.

No entanto, é preciso estar ciente de que os valores obtidos com estes Métodos são aproximações e, que se os estudos dinâmicos forem mais longos, com maior número de frames, o erro também será menor e os valores de Índice de Perfusão Tumoral obtidos serão mais próximos do real. Mas, é preciso ter consciência de que estas melhorias exigem softwares mais sofisticados, mais rápidos e, mais tempo de ocupação do equipamento PET/CT.

Em relação aos valores de Índices de Perfusão Tumoral verifica-se que os tumores pancreáticos, apesar de serem apenas dois casos, apresentam valores relativamente mais baixos, cuja média (de ambos os métodos) do Índice de Perfusão Tumoral encontra-se entre os 30%-43%, não sendo tumores muito vascularizados. Ambos os pacientes receberam tratamento de RT posteriormente à realização do PET. No entanto, não existe uma avaliação imagiológica, nomeadamente PET's, posteriormente ao tratamento para poder existir uma comparação e, uma resposta concreta em relação ao sucesso ou insucesso do tratamento. Apenas se sabe, através da consulta do histórico que, o tratamento foi bem tolerado.

Em relação aos restantes tumores estudados, que são maioritariamente tumores no reto, verifica-se que a maioria são bem vascularizados quer pertençam ao grupo dos tumores tratados ou não tratados e, segundo os resultados cedidos pelo Doutor Oriol Parés (Médico Especialista em Radioterapia no "Champalimaud Centre for the UnKnown" da Fundação Champalimaud), verificou-se que a maioria dos pacientes tratados, obtiveram boas respostas.

Existe 1 caso de tumor na bexiga com Índice de Perfusão Tumoral relativamente elevado (70%) que realizou tratamento de RT posteriormente ao PET. É apresentado

na tabela mais abaixo. Existem, também, 2 casos de carcinomas do colo do útero que realizaram tratamento de RT posteriormente ao PET, em que os resultados também se encontram na tabela 2.

A resposta ao tratamento de RT é avaliada como sendo completa, parcial ou negativa. Considera-se resposta **completa** quando não existe captação na lesão, **parcial** quando existe uma diminuição de atividade metabólica superior a 30%, e **negativa (progressão de doença)** quando existe um aumento de actividade metabólico de 30%.

Patologia	Índice de Perfusão Tumoral	Volume metabólico (cm ³)	SUV máx	Resposta à RT
Adenocarcinoma do reto (nº2 Primários Tratados)	64,75%	67	16,6	COMPLETA
Carcinoma do colo do útero (nº9 Primários Tratados)	63%	4,7	14,1	PARCIAL
Carcinoma Bexiga (nº1 Primários Não Tratados)	68%	76	28,7	COMPLETA
Carcinoma do colo do útero (nº1 Secundários Tratados)	83,4%	1,74 (Calculado no 5ºminuto do Estudo dinâmico)	5,02 (Calculado no 5ºminuto do Estudo dinâmico)	COMPLETA
Adenocarcinoma do reto (nº2 Primários Não Tratados)	51%	20	11,5	PARCIAL
Adenocarcinoma do reto (nº3 Primários Não Tratados)	90%	23	12	Melhoria clínica mas sem dados imagiológicos de reavaliação

Tabela 3- Valores de Índice de Perfusão Tumoral vs Resposta ao tratamento de RT e outros parâmetros metabólicos.

A resposta ao tratamento de RT e a sua correlação com os valores de Índice de Perfusão Tumoral bem como outros parâmetros metabólicos como o SUV máximo e o volume metabólico, pode ser analisada através da análise da tabela acima

apresentada (cf. Tabela 3). De referenciar que o volume metabólico, medido em cm^3 , é definido como o volume de tecido tumoral com aumento de captação do r^f , ou seja, é a área onde o tumor é mais metabolicamente ativo [33] e, portanto a área a ser irradiada pela RT. O SUV máximo, é definido como a concentração máxima de r^f num determinado ponto.

Apesar de terem sido estudados 19 pacientes, apenas se conseguiu obter resultados de 6 pacientes. Alguns faleceram, outros acabaram por não realizar tratamento devido ao estado geral e, alguns não realizaram avaliação imagiológica posteriormente ao tratamento.

Da observação da tabela, pode dizer-se que 4 dos pacientes apresentados e, os que apresentam valores mais elevados de Índice de Perfusão Tumoral, tiveram **resposta completa ao tratamento de RT**. Os restantes 2 e, que apresentam valores mais inferiores, obtiveram uma **resposta parcial ao tratamento de RT**. De salientar que, no 4º paciente da tabela foi difícil quantificar o volume metabólico e o valor de SUV máximo devido à proximidade ao conteúdo vesical. Estes parâmetros foram calculados no estudo dinâmico.

Em relação ao último paciente da tabela que apresenta um Índice de Perfusão Tumoral bastante elevado (90%), não foi realizado uma avaliação imagiológica posterior ao tratamento de RT. Mas consultando o histórico do paciente, verificou-se que apresentou uma melhoria clínica e, um excelente estado geral, considerando-se resposta completa ao tratamento.

Avaliando os resultados obtidos, pode dizer-se que existe alguma tendência para que Tumores com Índice de Perfusão Tumoral mais elevados, volumes metabólicos maiores assim como valores de SUV máximo, apresentem uma melhor resposta ao tratamento de RT. Claro que, para poderem existir conclusões mais fidedignas e, poder existir um intervalo de valores de Índice de Perfusão Tumoral para os quais se consegue saber que o tratamento tem sucesso, é necessário uma amostra maior. No entanto, através deste pequeno número, pode dizer-se que os que tiveram mais sucesso apresentam um Índice de Perfusão Tumoral entre os 60% e 80%.

É, igualmente, importante cumprir os requisitos para que os estudos dinâmicos sejam corretos e coerentes com a realidade, melhorando parâmetros técnicos já discutidos.

A aquisição de estudos dinâmicos com mais frames é outro passo importante para se compreender mais e melhor o comportamento do tumor ao longo do tempo. É importante realçar que os Métodos utilizados para o cálculo do Índice de Perfusão

Tumoral, são Métodos aproximados e, que existem erros associados. A instalação de novos softwares seria, igualmente, uma mais valia e um passo importante para a maior utilização dos estudos dinâmicos. Estes são essenciais na rotina médica diária para a avaliação de lesões, particularmente nas que se localizem próximo da bexiga em que a atividade vesical dificulta a uma correta avaliação.

Dos dados obtidos, pode dizer-se que os tumores com perfusão sanguínea variável respondem de forma diferente ao tratamento de RT. Segundo os dados obtidos, as lesões tumorais com Índice de Perfusão Tumoral mais elevado, respondem de forma mais positiva do que lesões com Índice de Perfusão Tumoral inferior. Em relação aos métodos estudados para o cálculo deste parâmetro e, tendo em conta tudo o que já foi referenciado anteriormente, ambos são válidos permitindo obter resultados semelhantes.

7. Conclusão / Perspetiva Futura

Em jeito de conclusão e, tal como já foi referido anteriormente, esta Investigação realizou-se no Serviço de Medicina Nuclear-Radiofarmacologia do “Centre for the Unknown” da Fundação Champalimaud ao longo de mais de 1 ano.

Os dados foram recolhidos entre Setembro de 2013 e Dezembro de 2014 e, todo o trabalho desde a seleção de pacientes, aquisição de imagens e, processamento das mesmas foi realizado neste Serviço.

De acordo com a hipótese desta Investigação e com os resultados obtidos, pode dizer-se que tumores com Índice de Perfusão Tumoral mais elevados, parecem responder melhor à terapêutica de RT. Para pacientes com Índices de Perfusão Tumoral entre os 51% e 80%, a resposta metabólica à RT parece ser parcial ou completa, respectivamente

Em relação aos 2 métodos utilizados para o cálculo do Índice de Perfusão Tumoral e, através do Método de Comparação de Métodos de Altman&Bland verificou-se que, qualquer um pode ser utilizado na clínica para o cálculo deste parâmetro. O cálculo deste valor é importante, pois permite prever o maior ou menor sucesso da resposta à terapêutica de RT.

Como perspetivas futuras, sugere-se que seja realizada uma Investigação neste sentido mas, com uma amostra superior e, com estudos dinâmicos com maior número de frames no sentido de compreender melhor o comportamento da lesão tumoral ao longo do tempo. No entanto, tudo isto implica uma atualização dos softwares.

Com os dados obtidos nesta Investigação, chegou-se à conclusão que a realização de estudos dinâmicos é, realmente, importante na prática clínica uma vez que, só assim o clínico consegue compreender o maior ou menor grau de vascularização do tumor e, desta vez forma calcular o seu Índice de Perfusão Tumoral que é um parâmetro importante para se conseguir prever se a resposta ao tratamento de RT vai ser bem sucedida. O fato de ambos os métodos estudados serem válidos para o cálculo deste valor, facilita e auxilia na prática clínica.

O objetivo foi cumprido, no sentido em que se confirma a existência de uma relação positiva entre tumores mais vascularizados e o sucesso do tratamento de RT, demonstrando, igualmente, a importância da realização de estudos dinâmicos em PET/CT no contexto de diversas patologias oncológicas nomeadamente em patologias cuja localização se encontra próxima da bexiga.

Este trabalho permitiu explorar duas temáticas muito importantes hoje em dia na Oncologia Médica, que é o PET/CT e o tratamento de RT, permitindo abordar e explorar parâmetros muito úteis, como é o caso dos estudos dinâmicos e, espera-se que futuramente seja realizada uma otimização dos protocolos clínicos, no sentido de realizar estudos dinâmicos com maior frequência assim como o cálculo dos Índices de Perfusão Tumoral.

Para além disso, este trabalho permitiu explorar e aprofundar, um pouco mais, o processamento de imagens médicas e, tudo o que está envolvido no tratamento das imagens, desde a localização da lesão nos diversos casos aplicando os conhecimentos de anatomia, o cálculo dos SUV's e o tratamento destes valores, o cálculo dos Índices de Perfusão Tumoral com base nos diferentes Métodos assim como toda a base teórica que está subjacente em todo este trabalho. De fato, esta Investigação permitiu abordar temáticas e conceitos novos, consolidar outros o que é uma mais valia para um Técnico de Medicina Nuclear.

8. Bibliografia

- 1- Historical Timeline [homepage na Internet] About Nuclear Medicine [acesso em 04 Março 2014]. Disponível em: <http://interactive.snm.org/index>
- 2- Apontamentos cedidos pelo Professor Doutor Francisco Alves na Unidade Curricular de Física Nuclear e Produção de Radioisótopos do 1ºano, 1ºsemestre (ano lectivo 2012/2013) do Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde, na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.
- 3- Física Moderna [homepage na Internet] A descoberta da Radioatividade [acesso em 21 Março 2014]. Disponível em: <http://www.if.ufrgs.br/tex/fis142/>
- 4- Faria D. Segmentação, Reconstrução e Quantificação 3D de Estruturas em Imagens Médicas – Aplicação em Imagem Funcional e Metabólica [Mestre em Engenharia Biomédica] Porto, 2010.
- 5- Tipler P; Mosca G: Física para Cientistas e Engenheiros. Volume 3 Física Moderna: Mecânica Quântica, Relatividade e a Estrutura da Matéria. LTC 6ªed 2009 [40-43]
- 6- Apontamentos cedidos pelo Professor Doutor Nuno Chichorro na Unidade Curricular Instrumentação em Imagiologia Molecular do 1ºano, 1ºSemestre (ano lectivo 2012/2013) do Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde, na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.
- 7- W.Rleo: Techniques for Nuclear Nuclear and Particle Physics Experiments. Springer – Verlag 2012 [1-57]
- 8- Apontamentos cedidos pelo Professor Doutor João Piroto na Unidade Curricular Sistemas de Detecção de Imagem do 1ºano, 2ºSemestre (ano lectivo 2012/2013) do Mestrado em Ciências Nucleares Aplicadas na Saúde, da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.
- 9- Paul E.Christian; Kristen M.Waterstram-Rich: Nuclear Medicine and PET/CT: Technology and Techniques. MOSBY ELSEVIER 6ªed 2007 [39-368]
- 10- P.Rigo, P.Paulus, B.J.Kaschten, R.Hustint *et al.* Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *European Journal of Nuclear Medicine* 1996; 12: 1641-1674
- 11- Imagens PET/CT Philips [homepage na Internet] [acesso em 04 Abril 2014] Disponível em: www.providianmedical.com

- 12- Forastiere AA, Ang KK, Brizel D, Brockstein BE, Burtress BA, Cmelak AJ et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET and PET/CT Practice Guidelines in Oncology. SNM 2008:2-16
- 13- Ronald Boellaard. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J Nucl Med* 2009; 50: 11S-20S
- 14- Ryan D, Niederkohr, Bennet S, John P, Heiko S, Marc A, Seltzer K et al. Reporting Guidance for Oncologic ^{18}F -FDG PET/CT Imaging. *J Nucl Med* 2013; 54:1-6
- 15- Kumar V, Abbas A, Fausto N. Bases Patológicas das Doenças Robins&Cotran. ELSEVIER 2005 7ªed [281-353]
- 16- Manual Merck [homepage na Internet] Biblioteca online [acesso em 21 Maio 2014]. Disponível em: www.manualmerck.net
- 17- Antonia Dimitrakopoulou-Strauss, Ludwing G.Strauss, Matthias Schwarbach, Cyrill Burger et al. Dynamic PET ^{18}F -FDG Studies in Patients with Primary and Recurrent Soft-Tissue Sarcomas: Impact on Diagnosis and Correlation with Grading. *J Nucl Med* 2001; 42: 713-720
- 18- Antonia Dimitrakopoulou-Strauss, Leyun Pan, Ludwing G.Strauss. Quantitative approaches of dynamic FDG-PET and PET/CT studies (PET/CT) for the evaluation of oncological patients. *Cancer Imaging* 2012; 12: 283-289
- 19- Ludwing G Strauss, Leyun Pan, Caixia Chang Antonia Dimitrakopoulou-Strauss. ^{18}F -Deoxyglucose (FDG) kinetics evaluated by a non-compartment model based on a linear regression function using a computer based simulation; correlation with the parameters of the two-tissue compartment model. *Am J Nuc Med Mol Imaging* 2012; 24: 448-457
- 20- 5-Lioe-Fee de Geus-Oei, Dennis Vriens, Hanneke W.M.van Laarhoven, Winette T.A et al. Monitoring and Predicting Response to Therapy with ^{18}F -FDG PET in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *J Nucl Med* 2009; 50:43S-54S
- 21- Marguerite T, Hays M, George M, Segall. A Mathematical Model for the Distribution of Fluorodesoxyglucose in Humans. *J Nucl Med* 1998; 40:1358-1366
- 22- Clifford S, Patlak, Ronald G, Basberg. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data.Generalizations. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1985; 5: 584-590
- 23- Adriann A. Lammertsma, Susan H. Simplified Reference Tissue Model for PET Receptor Studies. *Neuroimage* 1996; 4: 153-158.

- 24- Farmacocinética [homepage na Internet] [acesso em 21 Fevereiro 2015]. Disponível em: <http://www.trabalhosfeitos.com/ensaios/Farmacocinética-Compartimental/894440.html>
- 25- Antonia Dimitrakopoulou-Strauss, Ludwing G. Strauss, Thomas Heichel, Hua Wu *et al.* The Role of Quantitative ^{18}F -FDG PET Studies for the Differentiation of Malignant and Benign Bone Lesions. *J Nucl Med* 2002; 43:510-518
- 26- Schwarzbach M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, *et al.* Clinical value of [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 2000; 231:380-386.
- 27- Estatística [homepage na Internet] [acesso em 5 Março 2015]. Disponível em: <http://www.statisticshowto.com/how-to-find-the-area-under-a-curve-in-microsoft-excel>
- 28- Estatística [homepage na Internet] [acesso em 5 Março 2014]. Disponível em: <http://ef.engr.utk.edu/ef105-2012-01/modules/excel-numerical>
- 29- Arquivos online [homepage na Internet] [acesso em 6 Março 2014]. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br/2007/8902/pdf/8902004.pdf>
- 30- Vânia H, Suzi C. Análise de Concordância entre Métodos de Bland-Altman. *Rev HCPA* 2009; 29(3): 261-268
- 31- Bénédicte J, Pierre S. Targeting tumor perfusion and oxygenation to improve the outcome of anticancer therapy. *Frontiers in Pharmacology.* 2012; 94: 1-15
- 32- Bénédicte J, Pierre S. Targeting tumor perfusion and oxygenation modulates hypoxia and cancer sensitivity to Radiotherapy and systemic therapies advances in cancer therapy. 2011: 289-313
- 33- Patsuree C, Floris V, Maqsood Y, Corneline H, Linda V, Wendy H *et al.* Measurement of metabolic tumor volume: static versus dynamic FDG scans. *Cheedbsumon et al. EJNMMI Research.* 2011: 1-35